

## Impurezas elementales en las sustancias activas: una perspectiva general

Juan Carlos Ortiz Lara\*, Mayra Yanelly Salvitano Domínguez, Edgar Méndez Campos, Paola Valeria Robles Salgado

Sintenovo, S.A. de C.V. Calle 13 Este nº 3 62578 Civac, Jiutepec, Estado de Morelos, México.

\*Correo electrónico: jcortiz@sintenovo.com.mx.

Recibido: 12 de abril de 2022

Revisado: 21 de julio de 2022

Aceptado: 25 de julio de 2022

### RESUMEN

Las sustancias activas deben cumplir con altos requerimientos de calidad, para lograr este objetivo se debe cumplir con varios parámetros tales como un limitado contenido de impurezas. En esta tesitura se pueden mencionar diferentes tipos de impurezas tales como orgánicas, inorgánicas, mutagénicas, disolventes residuales e impurezas elementales. La importancia de las impurezas es alta, principalmente porque son tóxicas y pueden provocar efectos adversos en los pacientes por lo tanto se deben limitar. Específicamente las impurezas elementales son residuos de elementos metálicos que pueden provenir de varias operaciones en el proceso de fabricación de una sustancia activa. Estos contaminantes se clasifican en la guía ICHQ3D en 4 grupos en función de su toxicidad y su presencia en una sustancia activa se explica por los procesos de síntesis (materias primas, disolventes, agua) o por desgaste de los equipos productivos (reactores, centrifugas, secadores, molinos). Para poder determinar las cantidades de estos compuestos los métodos analíticos son parte fundamental ya que deben ser lo suficientemente sensibles y específicos. Aunado a la parte analítica, la evaluación mediante un análisis de riesgo proporciona la información teórica de las potenciales impurezas metálicas presentes en una sustancia activa. Un caso de estudio ejemplifica este apartado. Otro aspecto de suma importancia es el control de la presencia de las impurezas metálicas en los procesos sintéticos, por lo que tener una visión general de los métodos de control es de capital importancia con objeto establecer la estrategia adecuada, este apartado se ejemplifica con un caso reportado en la literatura. Las tendencias generales de purificación de una sustancia activa proporcionan una perspectiva de los avances en este tema. En esta revisión se incluye una breve revisión de los tópicos previamente mencionados.

*Palabras clave:* Principios activos, impurezas metálicas, seguridad, análisis de riesgo, métodos de control.

## SUMMARY

### Elemental impurities in Active Substances: a general perspective

The elemental impurities must meet high quality requirements, in order to achieve this goal several analytical parameters such as a low impurity content is the capital importance. In this situation, several types of impurities can be mentioned for example: organic and inorganic impurities, mutagenic compounds, residual solvents, and elemental impurities. The relevance of the impurities is high because these compounds are toxic for the patient and can cause adverse effects in patients therefore they should be limited. Specifically the elemental impurities are residues of metal elements that come from the unit operations used in the manufacturing process of an active substance. These contaminant are classified in the ICHQ3D guide in four groups according to their toxicity and their presence in an active substance is explained by the synthesis process (raw materials, solvents, water) or by the wear of the productive equipment (reactors, centrifuges, dryers, mills). In order to determine the quantities of these compounds analytical methods are a fundamental part, since they must be sufficiently sensitive and specific. The evaluation through a risk analysis provides the theoretical information of the potential metallic impurities present in an active substance; a case study exemplifies this section. Another important aspect to take in account is the control of the presence of metal impurities in synthetic processes, so having an overview of the control methods is a paramount importance in order to establish the appropriate control strategy. In this section, a reported case is described. Finally, general trends in purification of an active substance provide an insight into developments in this area. This paper includes a brief review of the previously mentioned topics.

*Keywords:* Pharmaceutical ingredients, elemental impurities, safety, risk analysis, control methods.

## RESUMO

### Impurezas elementares em Substâncias Ativas: uma perspectiva geral

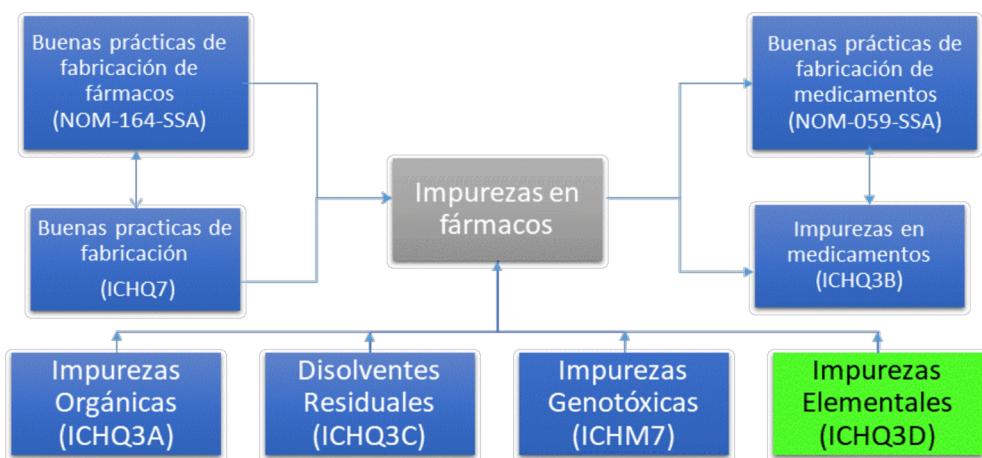
As impurezas elementares devem atender a requisitos de alta qualidade, para atingir esse objetivo, vários parâmetros analíticos, como um baixo teor de impurezas, são de capital importância. Nesta situação, vários tipos de impurezas podem ser mencionados, por exemplo: impurezas orgânicas e inorgânicas, compostos mutagênicos, solventes residuais e impurezas elementares. A relevância das impurezas é alta porque esses compostos são tóxicos para o paciente e podem causar efeitos adversos nos pacientes, portanto, devem ser limitados. Especificamente as impurezas elementares são resíduos de elementos metálicos provenientes das operações unitárias utilizadas no processo de fabricação de uma substância ativa. Esses contaminantes são classificados no guia ICHQ3D em quatro grupos de acordo com sua toxicidade e sua presença em uma substância ativa é explicada pelo processo de síntese (matérias-primas, solventes, água) ou pelo desgaste dos equipamentos produtivos (reatores, centrífugas, secadores, moinhos). Para determinar as quantidades desses compostos os métodos analíticos são parte fundamental, pois devem ser suficientemente sensíveis e específicos. A avaliação por meio de uma análise de risco fornece a informação teórica das potenciais impurezas metálicas presentes em uma substância ativa; um estudo de caso exemplifica esta seção. Outro aspecto importante a ter em conta é o controlo da presença de impurezas metálicas nos processos sintéticos, pelo que ter uma visão geral dos métodos de controlo é de suma importância para estabelecer a estratégia de controlo adequada. Nesta seção, um caso relatado é descrito. Finalmente, as tendências gerais na purificação de uma substância ativa fornecem uma visão sobre os desenvolvimentos nesta área. Este artigo inclui uma breve revisão dos tópicos mencionados anteriormente.

*Palavras-chave:* Insumos farmacêuticos, impurezas elementares, segurança, análise de risco, métodos de controle.

## INTRODUCCIÓN

La regulación de la fabricación de las sustancias activas cada vez es más restrictiva, este hecho ha tenido impacto en la fabricación de medicamentos haciendo que estos cada día sean más seguros para los pacientes. El nivel alcanzado en la regulación no sucedió de la noche a la mañana, más bien fue una evolución paulatina permitiendo que hoy en día se puedan ofrecer medicamentos seguros para la población [1]. No

obstante, a pesar de los estrictos controles, incluso en nuestros días los fármacos se pueden contaminar con impurezas de diversa índole. Tal es el reciente caso de contaminación de algunos Sartanos [2] y Ranitidina [3] con N-nitrosaminas, este hecho desencadenó la dirección de los esfuerzos de las agencias regulatorias al control de estos compuestos cancerígenos. En esta temática, la fabricación de fármacos está regulada en México por la norma NOM-164-SSA (Buenas prácticas de fabricación de fármacos) [4] y a nivel internacional por la ICHQ7 (*Good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients*) [5]. Uno de los aspectos esenciales en la fabricación de sustancias activas es el control de los procesos y en consecuencia control de los subproductos generados. Para lograr que las sustancias activas sean seguras, las agencias regulatorias establecieron guías adicionales que controlan y limitan el contenido de impurezas en las sustancias activas, principalmente porque estos compuestos no tienen un efecto terapéutico. Hay diferentes tipos de impurezas que se deben controlar, por ejemplo las impurezas orgánicas y de degradación que se regulan por la ICHQ3A [6], este tipo de impurezas son las que se generan durante el proceso de fabricación. En general se pueden clasificar en: materiales de inicio, intermediarios remanentes, biscompuestos, productos de sobrereacción, interacción, impurezas quirales, tautoméricas, entre otras [7]. Otras sustancias consideradas contaminantes son los disolventes residuales los cuales también son considerados impurezas ya que tampoco aportan ningún efecto terapéutico. Los disolventes orgánicos están clasificados en función de su toxicidad y son controlados por la guía ICHQ3C (*Guideline for residual solvents*) [8]. Esta guía divide a los disolventes en 4 clases en función de su toxicidad siendo la clase 3 la más apta para utilizarse en la fabricación de sustancias activas. Algunos ejemplos pertenecientes a esta clase son: la acetona, acetato de etilo, heptano, terbutilmetyléter, dimetilsulfóxido, etc. Por su parte la guía ICHM7 [9] clasifica y regula a las impurezas genotóxicas las cuales son impurezas que pueden dañar a nivel de ADN. En este contexto varias estructuras han sido clasificadas como potencialmente genotóxicas, dentro de estos grupos se pueden mencionar: N-hidroxiarilos, aminoarilos N-acetilados, óxidos de N-azarilo, aminoarilos, aldehídos, N-nitrosaminas, nitrocompuestos, carbamatos, époxidos, aziridines, hidracinas, aceptores de Michael, haloalquenos, etc. [10]. Como es de dominio público, los fármacos son las materias primas para preparar los medicamentos por lo tanto, también se deben mencionar las guías que se encargan de controlar y reglamentar el contenido de las impurezas en las formas farmacéuticas ya que es el destino final de los principios activos. Las impurezas en una forma farmacéutica se pueden clasificar en impurezas provenientes de la fabricación de la sustancia activa, producto de degradación, impurezas provenientes de la formulación, interacción con los excipientes, polimórficas e incluso por interacción con el material de empaque o con agua residual [11] y están reguladas a nivel nacional por la norma NOM-059-SSA (Buenas prácticas de fabri-

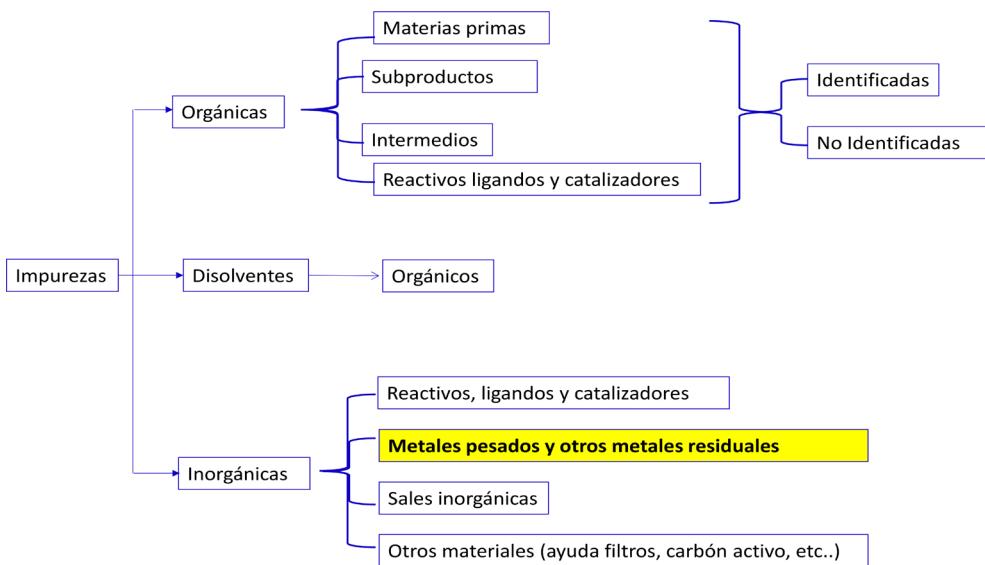


**Figura 1.** Guías ICH y SSA para el control de las impurezas en sustancias activas y medicamentos

cación de medicamentos) [12] y a nivel internacional por la ICHQ3B (*Impurities in new drug products*) [13]. Los argumentos antes descritos evidencian la complejidad de los factores que se deben controlar con el objetivo de mantener un ingrediente activo suficientemente puro, que sea viable para la fabricación de medicamentos. En la figura 1 se muestran las guías asociadas al control de impurezas en las sustancias activas y formas farmacéuticas.

Habiendo expuesto los tipos de impurezas que pueden estar presentes en un fármaco, se observa que el control sobre el contenido de las mismas en una sustancia activa es de capital importancia para poder brindar el efecto terapéutico deseado. En este contexto la ICHQ3A define a una impureza como cualquier componente en la sustancia activa que no sea propiamente la sustancia activa o los excipientes. Por lo tanto, cualquier otro compuesto presente en la sustancia activa debe ser considerado como una impureza. En esta guía también se clasifica a las impurezas en orgánicas, disolventes e impurezas inorgánicas. Se enfatizan las impurezas metálicas (inorgánicas) las cuales pueden provenir de reactivos, ligandos, catalizadores, sales inorgánicas, ayuda filtros, carbón o por erosión de los equipos de fabricación (Figura 2).

Los metales residuales que se pueden encontrar en las sustancias activas se conocen como impurezas elementales, impurezas metálicas o incluso metales pesados [14]. Las mismas en los últimos años han cobrado gran importancia principalmente debido a que algunas son altamente tóxicas y por lo tanto se deben controlar. En esta revisión se describirá de manera sucinta y desde un punto de vista general la importancia que tiene el control de las impurezas metálicas en las sustancias activas.



**Figura 2.** Clasificación de las impurezas en Sustancias activas según la ICHQ3A

### **Impurezas elementales y su impacto en la síntesis de sustancias activas**

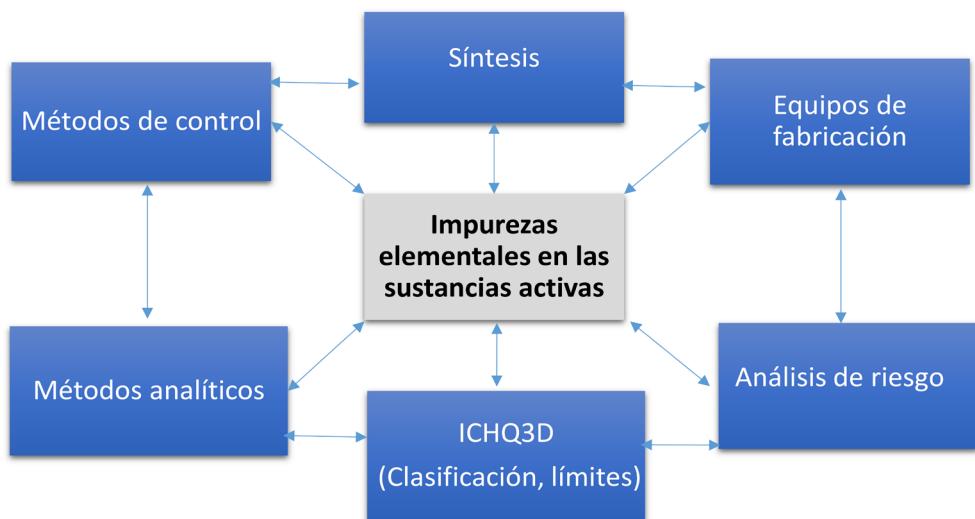
Las impurezas elementales es un tópico que recientemente ha cobrado una gran importancia en la fabricación de sustancias activas, ya que los límites en el producto final o ingrediente activo deben cumplir con los lineamientos establecidos. Por lo tanto, es importante tener una clara idea acerca de las siguientes preguntas:

- ¿Cuál es la clasificación de las impurezas y los límites que pueden estar presentes en el fármaco?
- ¿Cómo puede contaminarse una sustancia activa con impurezas elementales?
- ¿Cómo se pueden controlar las impurezas elementales?
- ¿Cuál es la metodología de análisis adecuada para la identificación de este tipo de impurezas?

Para contestar estas preguntas será necesario describir tópicos como equipos de fabricación, métodos analíticos, guía ICH, etc. La relación entre estos temas se puede ver en la figura 3. Estos temas se desarrollaran en los apartados posteriores.

## **ICHQ3D (CLASIFICACIÓN Y LÍMITES)**

La guía ICHQ3D se actualizó recientemente en 2019 [15], en este documento se establecen los criterios para controlar las impurezas elementales en las sustancias activas y



**Figura 3.** Tópicos impactados por la presencia de impurezas elementales en las sustancias activas

las formas farmacéuticas. Dentro de estos criterios se mencionan: los límites de aceptación en función de las vías de administración, así como la clasificación en función de su toxicidad. También se comentan las principales fuentes de aportación de impurezas metálicas (catalizadores, reactivos, equipos productivos, entre otros) y se propone la evaluación del contenido y la decisión de ejecución del análisis de las impurezas elementales con base en un análisis de riesgo. En los siguientes párrafos se describirán sucintamente estos temas iniciando por la clasificación.

### Clasificación de las impurezas metálicas

La guía ICHQ3D, agrupa a las impurezas elementales en tres clases en función de su toxicidad y su abundancia natural.

#### Clase 1

La clase 1 incluye los siguientes elementos Arsénico, Cadmio, Mercurio y Plomo (As, Cd, Hg y Pb) que son elementos tóxicos los cuales se deben limitar y no se deben usar en la fabricación de Sustancias activas o formas farmacéuticas. La presencia de este grupo de metales principalmente se debe a que fueron aportados por algún componente (por ejemplo el uso de los equipos de fabricación y otros materiales como ayuda filtros, etc.). Debido a la toxicidad inherente que presentan se necesita incluirlos en el análisis de riesgos tomando en cuenta parámetros como las fuentes de contaminación y las rutas de administración. Esta clase de impurezas elementales se deben analizar sistemáticamente.

## **Clase 2.**

Los elementos incluidos en esta clase son considerados compuestos tóxicos dependiendo de la ruta de síntesis. A su vez existe una subdivisión (clase 2 A y 2 B) que los agrupa según la probabilidad de ocurrencia en la sustancia activa.

### **Clase 2A**

Los elementos de esta clase tienen una probabilidad relativamente alta de ser encontrados en la sustancia activa y se necesita un análisis de riesgo que incluya todas las potenciales vías de contaminación y administración. Los elementos pertenecientes a este subgrupo son: Cobalto, Níquel y Vanadio (Co, Ni y V). Este grupo de impurezas se debe analizar sistemáticamente.

### **Clase 2B**

La clase 2B incluye elementos con baja probabilidad de ser encontrados en la sustancia activa, debido a su poca abundancia y baja probabilidad de ser aislados con otros materiales. Por tal motivo, estos elementos se deberán excluir del análisis de riesgo a menos que sean agregados intencionalmente durante la fabricación de la sustancia activa (por ejemplo un catalizador) o que se encuentren como excipientes u otros componentes. Los elementos de esta clase son: Plata, Oro, Iridio, Osmio, Paladio, Platino, Rodio, Rutenio, Selenio y Talio (Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se y Tl). Dentro de este grupo se destaca el Paladio, Rodio y Rutenio que son los metales que más proliferan en la síntesis de sustancias activas.

## **Clase 3**

Los elementos de esta clase presentan toxicidades bajas por vía oral, es decir alta dosis diaria permitida (PDE), generalmente  $> 500 \mu\text{g/día}$ , pero requieren evaluación si la ruta de administración es por vía inhalada y parenteral. Para la vía de administración oral, no se requiere incluirlos a menos que se hayan adicionado intencionalmente durante la fabricación. En cuanto a las vías de administración parenteral e inhalada, la inclusión de estas impurezas elementales se debe evaluar solo si la dosis diaria permitida es superior a  $500 \mu\text{g/día}$ . Los elementos de esta clase son: Bario, Cromo, Cobre, Litio, Molibdeno, Estroncio y Estaño (Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb y Sn). Se destaca en este grupo el Litio que *persé* es un ingrediente farmacéutico y también se utiliza con bastante frecuencia en la hidrólisis de esteres y formación de sales. Así mismo el Cromo y el Molibdeno son utilizados para fabricar equipos de acero inoxidable. En la Figura siguiente se muestra una guía rápida de las impurezas elementales que se deben cuantificar. En resumen las clases 1 y 2A se deben cuantificar invariablemente mientras que las clases 2B y 3 se deben cuantificar solo si se agregan intencionalmente al proceso.

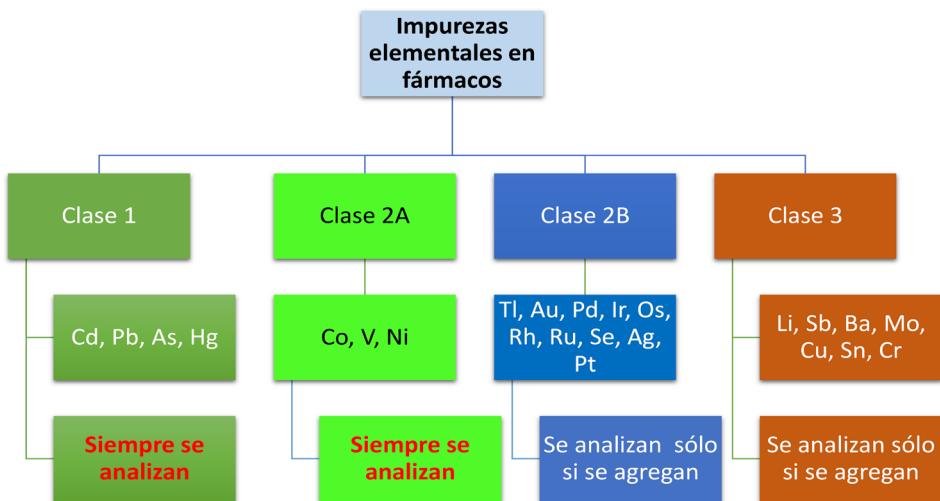


Figura 4. Clasificación de las impurezas elementales según la ICH3D

## Otros elementos

Existen otras impurezas elementales para las cuales los PDE no han sido establecidos debido a su inherente baja toxicidad y diferencias en cuanto a la regulación de distintas regiones. Si estas impurezas se encuentran presentes o se incluyeron en la fabricación de las formas farmacéuticas se deben aplicar las regulaciones locales para cada elemento. Por ejemplo el Manganese (Mn) y el Zinc (Zn) pueden impactar pacientes con función hepática comprometida. Por otra parte, la presencia de Wolframio (W) en proteínas terapéuticas puede tener consideraciones de calidad. Algunos de los elementos incluidos son: Aluminio, Boro, Calcio, Hierro, Potasio, Magnesio, Manganese, Sodio, Wolframio y Zinc (Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W y Zn). Cabe destacar que algunas de estas impurezas metálicas pueden ser contraíones en sales farmacéuticas (Por ejemplo: Ca, Mg, Na, K, etc.).

En la Tabla 1 se describe la clasificación de las impurezas elementales y los límites para cada vía de administración. Se remarca el hecho que adicionar dicha impureza elemental (incluida en un reactivo) durante la fabricación de la sustancia activa hace que se deba analizar dicho elemento. Por ejemplo, si se usa un catalizador que contenga Rutenio en su estructura, se deberá analizar Rutenio en la sustancia activa. Adicionalmente, como ya se mencionó previamente, los elementos de la clase 1 y clase 2A se deben analizar sistemáticamente.

## Fuentes de impurezas metálicas

Como cualquier proceso químico, la síntesis de sustancias activas o precursores se utiliza una serie de materias primas, materiales auxiliares y diversas condiciones de reac-

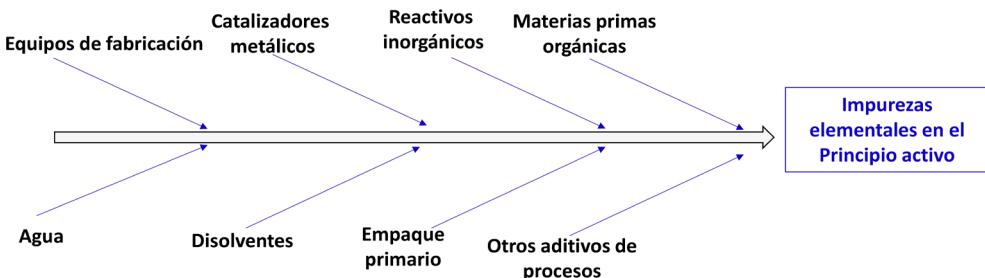
**Tabla 1.** Clasificación y límites de las impurezas elementales según la ICH3D

Clase	Elemento	Símbolo	Ejecución del análisis si la Impureza SI se agregó intencionalmente para todas las vías de administración			Ejecución del análisis si la Impureza NO es agregada intencionalmente			Límites de concentración ( $\mu\text{/g}$ )		
			Oral	Parenteral	Inhalación	Oral	Parenteral	Inhalado	Oral	Parenteral	Inhalado
1	Cadmio	Cd							0,5	0,2	0,3
	Plomo	Pb	SI		SI <sub>Iz</sub>		SI		0,5	0,5	0,5
	Arsénico	As							1,5	1,5	0,2
	Mercurio	Hg							3	0,3	0,1
2A	Cobalto	Co							5	0,5	0,3
	Vanadio	V	SI		SI		SI		10	1	0,1
	Níquel	Ni							20	2	0,5
	Talio	Tl							0,8	0,8	0,8
2B	Oro	Au							10	10	0,1
	Paladio	Pd							10	1	0,1
	Iridio	Ir							10	1	0,1
	Osmio	Os							10	1	0,1
	Rodio	Rh	SI	NO	NO	NO	NO	NO	10	1	0,1
	Rutenio	Ru							10	1	0,1
	Selenio	Se							15	8	13
	Plata	Ag							15	1	0,7
	Platino	Pt							10	1	0,1

(Continúa)

Clase	Elemento	Símbolo	Ejecución del análisis si la Impureza SI se agregó intencionalmente para todas las vías de administración		Ejecución del análisis si la Impureza NO es agregada intencionalmente		Límites de concentración ( $\mu\text{/g}$ )		
			Oral	Parenteral	Inhalación	Oral	Parenteral	Inhalado	
3	Litio	Li		SI		55	25	2,5	
	Antimonio	Sb		SI		12	9	2	
	Bario	Ba		NO		140	70	30	
	Molibdeno	Mo	No	NO		300	150	1	
	Cobre	Cu		SI		300	30	3	
	Estraño	Sn		NO		600	60	6	
	Cromo	Cr		NO		1100	110	0,3	

ción para lograr su objetivo. Un factor adicional es el uso de equipos de fabricación. Todas estas variables por separado o en conjunto pueden derivar en el aporte de impurezas elementales. En general se señalan los siguientes factores como fuentes de impurezas elementales: equipos de fabricación, catalizadores metálicos, reactivos inorgánicos, materias primas orgánicas, agua, disolventes, otros aditivos de proceso y empaque primario [16]. Estos factores se compilan en la Figura 5.



**Figura 5.** Parámetros que contribuyen a la presencia de impurezas elementales en las sustancias activas

### Composición de los materiales de los equipos de fabricación

Los equipos de fabricación están hechos con diferentes aleaciones, las más usuales en la industria farmoquímica son: el hastelloy, el acero inoxidable, y los reactores de acero vitrificado. En general los reactores de hastelloy son resistentes a la corrosión y pueden usarse en reacciones en medios básicos o ácidos o neutros, la limitante es que son muy costosos. Los reactores de acero inoxidables son utilizados frecuentemente en la fabricación de sustancias activas y son considerablemente menos costosos que los reactores de hastelloy. La única limitante es que son sensibles a la corrosión ácida. Una alternativa es usar reactores de acero recubiertos por una capa de enamel también llamados reactores vitrificados, los cuales son utilizados para trabajar en medios ácidos. Este tipo de reactores debido a su fabricación son utilizados también para procesos de cristalización. Sus limitantes son la sensibilidad a los medios básicos y a cambios térmicos súbitos.

Los metales que pueden aportar los reactores de síntesis son variables y dependen del tipo de aleación pero principalmente se puede mencionar: **Hastelloy** aporta Ni, Cr, Mo, Co, W, V, Mn y otros metales que en general no son tóxicos (Fe, Si, Mn, P y S) [17]. En lo que concierne el **acero inoxidable**, se fabrica a partir de Ni, Cr, Mo, Mn [18]. Finalmente, para el recubrimiento de los reactores de **acero vitrificado** se construyen a partir de Si, B, Al, Zr, Mg, Na, es importante destacar que únicamente el recubrimiento de enamel está en contacto con el producto [19] Los elementos utilizados para fabricar reactores y equipos se compilan en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Elementos potencialmente aportados por los equipos utilizados para la de fabricación de las sustancias activas.

Material de construcción de reactores	Elementos presentes en la fabricación de la aleación o recubrimiento y su clasificación					Uso en los procesos de fabricación de sustancias activas
	Níquel	Cobalto	Vanadio	Cromo	Molibdeno	
<b>Hastelloy</b>	2A	2A	2A	3	3	Reactor universal, para uso en medios acido, básico, neutros, etc.
	Níquel	Molibdeno		Cromo	Manganoso	Reactor para uso en medios, básicos, neutros.
<b>Acero inoxidable</b>	2A	3		3	Otros elementos	
	Silicio	Boro	Aluminio	Zirconio	Magnesio	Sodio
<b>Acero vitrificado</b>					Otros elementos	Equipo para uso en medio acido, cristalizaciones, etc.

Los elementos aportados por los equipos fabricados en Hastelloy se clasifican en la clase 2A (Níquel, Cobalto, Vanadio) y 3 (Cromo). Por otro lado el Wolframio y el Manganeso pertenecen a la clase Otros y no presentan toxicidad. Por su parte el acero inoxidable aporta Níquel que se encuentra en la clase 2A, Molibdeno, Cromo (clase 3) y Manganeso el cual no es tóxico. Por lo tanto estos elementos se deben incluir en el análisis de riesgo ya que potencialmente se podrían incorporar a las sustancias activas fabricadas con este tipo de equipos.

Debido a que los reactores de acero vitrificado no aportan impurezas elementales tóxicas, los siguientes párrafos se focalizaran en los equipos de hastelloy y acero inoxidable.

### **Tipos de equipos utilizados en la síntesis de sustancias activas**

Los equipos utilizados en la síntesis de las sustancias activas son en general reactores, centrifugas, secadores, molinos y homogeneizadores que son fabricados en hastelloy, acero inoxidable y acero vitrificado. En la Figura 6 se observa un ciclo de síntesis de intermedio o sustancia activa estándar. ¿Pero cómo es que un equipo puede contaminar la sustancia activa? En los siguientes párrafos se mencionaran cómo en las etapas típicas de fabricación se pueden contaminar las sustancias activas o intermedios con las impurezas metálicas.

**Reactores.** Los reactores de fabricación pueden sufrir condiciones extremas por ejemplo, altos o bajos grados de acidez (pH 0 a 14), temperaturas altas (por ejemplo un reflujo de Dimetilformamida con punto de ebullición de aproximadamente 150 °C). Presiones extremas (aproximadamente 10 kg/ cm<sup>2</sup>) como en un reactor a presión por ejemplo: un reactor de hidrogenación o un carbonilador. Adicionalmente, a estos factores se añaden múltiples combinaciones de estas variables las cuales pueden generar corrosión y erosión especialmente cuando se utilizan condiciones extremas de reacción. Un factor adicional es la compactación de algunos compuestos orgánicos que pueden erosionar puntualmente la superficie interna o incluso algunos disolventes demasiado agresivos que pueden tener un efecto de lixiviado del material de fabricación (ácido clorhídrico en isopropanol).

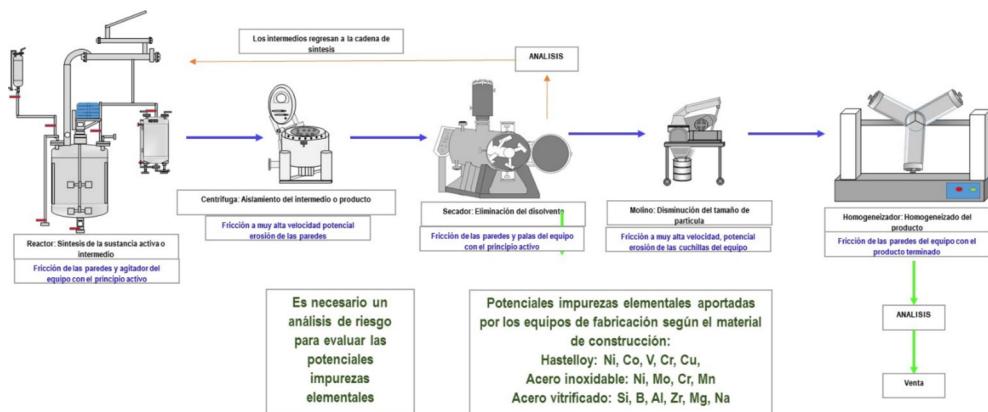
**Centrífugas.** El uso continuo, filtrando las suspensiones contenidas en los reactores, genera erosión de los mismos, principalmente porque reciben las mezclas de reacción que en ocasiones tienen reactivos corrosivos. La fuerza centrífuga es un factor adicional que contribuye al desgaste.

**Secadores:** Los secadores, en especial los rotatorios están sometidos a fricción continua con el producto y con cantidades importantes de disolvente (en la fase de inicio del secado). Las características intrínsecas del producto y del disolvente a secar juegan

un papel fundamental en la presencia de impurezas elementales. Ya que algunos intermedios o sustancias activas tienen diferentes durezas lo que resulta en mayor o menor fricción metal-sustancia orgánica.

**Molinos.** Los molinos tienen contacto directo con las sustancias activas en condiciones de fricción extrema ya que deben cizallar el principio activo directamente, la fricción entre metal y principio activo puede generar erosión de las cuchillas. El metal generado podría aportar impurezas metálicas a la sustancia activa.

En la figura 5 se representan los equipos usados en un proceso de fabricación de una sustancia activa y su potencial impacto en el contenido de impurezas elementales en el fármaco.



**Figura 6.** Contribución de los equipos de fabricación a la presencia de impurezas elementales en las sustancias activas

## Catalizadores metálicos

La forma más común de introducir impurezas metálicas en las sustancias activas es mediante el uso de catalizadores. Este tipo de reactivos es utilizado frecuentemente en la síntesis de sustancias activas de hecho, esta es la principal fuente de impurezas metálicas en el producto. Los catalizadores pueden participar en una catálisis homogénea o heterogénea. En el caso de la catálisis homogénea todos los componentes de la reacción se encuentran en disolución por lo tanto una vez terminada la transformación química se necesita utilizar un método que permita eliminar el catalizador del medio de reacción. Por otro lado, en la catálisis heterogénea el catalizador se encuentra soportado en un medio insoluble durante la reacción, con lo cual una vez terminada la reacción el catalizador se elimina fácilmente mediante filtración. El ejemplo clásico es una hidrogenación con Paladio sobre carbón.

## **Reactivos inorgánicos / aditivos de proceso**

Durante la evaluación de los factores que contribuyen a la presencia de impurezas metálicas en las sustancias activas se deben incluir los ayuda filtro (tierras diatomeas, siliceo gel, carbón activado y algunas sales inorgánicas tales como Cloruro de Sodio, Sulfato de Magnesio / Sodio y que pueden ser utilizados en una cantidad importante. Aunque la potencial contribución con impurezas metálicas es mínima siempre se debe hacer la evaluación y determinar el posible alcance sobre todo cuando se trabaja con cantidades estequiométricas-industriales de los reactivos. Otro aditivo de proceso muy utilizado en la síntesis de sustancias activas es el carbón activado, este tipo de aditivo como se comentara en una sección posterior ya que se puede utilizar para remover impurezas elementales del medio de reacción.

## **Materias primas orgánicas**

Muchas de las síntesis de sustancias activas inician con fragmentos avanzados de la molécula final. La creciente demanda de intermedios cada vez más funcionalizados ha hecho que las síntesis exploren nuevas metodologías. En este contexto la utilización de catalizadores a base de metales se ha colocado en una posición privilegiada ya que ha demostrado ser una herramienta muy útil para la preparación de sustancias activas. En resumen estos argumentos indican, que cuando se deba evaluar la información disponible, se necesita incluir las rutas sintéticas de cada molécula orgánica que participa en la síntesis de la sustancia activa esto con objeto de detectar si se ha utilizado algún tipo de catalizador que pueda aportar impurezas elementales.

## **Agua**

El agua que se utiliza en la fabricación de sustancias activas e intermedios debe cumplir con la reglamentación establecida por la Farmacopea.[20] [21] Este hecho implica que el agua debe estar libre de impurezas elementales. Por lo tanto, mientras el agua cumpla con la reglamentación vigente no aportara impurezas elementales a la sustancia activa.

## **Disolventes**

Los disolventes utilizados en la síntesis de sustancias activas están regulados básicamente por la ICHQ3C. No obstante se deben evaluar los métodos de fabricación. Por ejemplo, para un disolvente obtenido mediante síntesis en la cual se utilizó un catalizador, es necesario evaluar el método de purificación. Es decir, se debe saber si el disolvente se aisló por destilación o cualquier otra metodología, ya que podría ser una potencial fuente de contaminación. Por lo tanto, se necesita incluir la evaluación de los disolventes en el análisis de riesgo. Esta tarea en ocasiones no es fácil de llevar a cabo ya

que cada productor protege su propiedad intelectual y obtener información muchas veces es muy complicado.

### **Empaque primario**

Los materiales de empaque también deben ser evaluados ya que pueden ser una potencial fuente de impurezas metálicas. En la fabricación de los mismos se usan materias primas con diversas funciones pero en general se pueden mencionar: colorantes que pueden contener algunas impurezas metálicas (Ti, Cr, Co, Cd, Pb, Zn, Fe, Al, Cu), antioxidantes y estabilizadores que a su vez pueden incluir Cd, Pb, y Zn, también se pueden usar otros aditivos que en general pueden contener diversos elementos como Hg, Li, Pb, Cd, Zn, Sb y Al. En esta rúbrica Jenkel y colaboradores [22, 23] recientemente publicaron una revisión acerca del impacto que los materiales de empaque pueden proporcionar a una sustancia activa mediante lixiviado. El objetivo de este trabajo fue compilar la información disponible acerca del material de empaque, así mismo en esta revisión se tomaron en cuenta los datos reportados en la literatura para algunos materiales de empaque. Se siguieron tres aproximaciones. En la primera, las muestras a analizar se generaron haciendo digestiones de los materiales de empaque y posteriormente analizando la solución con impurezas mediante ICP-MS. La segunda aproximación fue la revisión de componentes aislados de los sistemas de empaque e igualmente haciendo extracciones con disolvente para simular el uso clínico las disoluciones obtenidas se analizaron para determinar las impurezas elementales. En la tercera aproximación se determinó en la cantidad de impurezas elementales que son lixiviadas con respecto a la cantidad que posee el empaque. Ejemplos de los materiales revisados son: polietileno, cloruro de polivinilo, polipropileno, tereftalato de polietileno, acetato de vinilo etílico, polimetilmetacrilato, poliestireno, vidrio, viales de vidrio, viales de borosilicato, resinas de polipropileno, goma de clorobutilo y bromobutilo, bolsas flexibles entre otros.

Las conclusiones del trabajo reportado por Jenkel y colaboradores son: a) Las impurezas elementales pueden estar presentes en los materiales de empaque ya sea porque se agregan o son expuestas al material durante la fabricación, b) A menos que las impurezas elementales se hayan adicionado intencionalmente, los niveles de las mismas normalmente son muy bajos, y c) Si las impurezas elementales están presentes en los materiales de empaque solo una pequeña fracción puede ser lixiviada.

En todo caso los materiales de empaque como pueden ser bolsas de polipropileno para la segregación y empaque de los intermedios y producto final se deben incluir en el análisis de riesgo.

Hasta este punto se describió la clasificación, y las potenciales fuentes de contaminación de fármacos con impurezas elementales el siguiente punto es el análisis de las mismas.

## **Identificación de las impurezas elementales**

La determinación de las impurezas elementales es de capital importancia con el objetivo de demostrar que las sustancias activas en cuestión cumplen con los límites establecidos. Hoy en día, existe toda una serie de metodologías para determinar las impurezas elementales en las sustancias activas, en este lineamiento en el capítulo 231 de la Farmacopea Estadounidense se describe un método colorímetro basado en la afinidad de las impurezas elementales por el ion sulfuro. Este método se sustituyó por las técnicas analíticas mencionadas en el capítulo 233 de la misma Farmacopea que son: espectroscopía de emisión atómica por acoplamiento de plasma inducido (procedimiento 1, USP) y la espectroscopía de masas por acoplamiento de plasma inducido (procedimiento 2). Estos métodos se describirán brevemente en los siguientes párrafos. No menos importante es el capítulo 232 en el cual se describen los límites para las impurezas elementales.

### **Capítulo 231 de la Farmacopea Estadounidense: Método de determinación colorimétrica**

El método de determinación colorimétrica de metales pesados se llevaba a cabo mediante el uso de una disolución de sulfuro establecida en el capítulo 231 de la Farmacopea Estadounidense [24]. Este antiguo método se basa en la precipitación de una sal de sulfuro en la muestra y el resultado se establece por comparación contra una disolución de plomo estándar. Las principales desventajas de esta metodología son: la apreciación subjetiva del analista ya que el método requiere una inspección visual. Este método tampoco tiene en cuenta el impacto de la matriz de la muestra. Otra desventaja es la facilidad con la cual algunos elementos como Plomo, Mercurio, Bismuto, Antimonio, Estaño, Cadmio, Plata, Cobre y Molibdeno pueden reaccionar a pH 3 a 4 produciendo un precipitado (sal de azufre). Este método, se usa para demostrar que bajo condiciones específicas no se exceden los estándares predefinidos. Debido al cumulo de desventajas que presenta esta metodología, en la actualidad se sustituyó por técnicas analíticas más sofisticadas que se describen en la Farmacopea Estadounidense (espectroscopía de emisión atómica o espectroscopía de masas ambas por acoplamiento de plasma inducido).

### **Capítulo 232 de la Farmacopea Estadounidense: Límites de las impurezas elementales**

La Farmacopea Estadounidense en su capítulo 232 establece los límites impurezas elementales que una sustancia activa puede contener. Se remarca el hecho de la naturaleza ubicua de los metales Arsénico, Cadmio, Plomo, Mercurio y por lo tanto se deben considerar en el análisis de riesgo y analizarse. Igualmente se hace alusión al hecho que este tipo de impurezas se encuentran de manera natural, o ser adicionadas de manera

intencional (por el uso de catalizadores) o bien pueden ser introducidas en el proceso de fabricación sin percibirse de ello (por ejemplo debido al desgaste de los equipos productivos). También se cita el concepto de especiación que es la determinación del estado de oxidación del elemento, el complejo orgánico o una combinación. Este término es importante ya que las impurezas elementales suelen adoptar diferentes estados de oxidación. Se establecen las concentraciones permitidas en microgramos por día, las cuales son impactadas por la vía de administración. También se menciona la concentración máxima permitida de estas impurezas en las formas farmacéuticas (vía oral, parenteral e inhalada) [25].

### **Capítulo 233 de la Farmacopea Estadounidense: Procedimientos para determinar las impurezas elementales**

En el capítulo 233 de la Farmacopea Estadounidense se describen las dos metodologías para el análisis de impurezas elementales en los ingredientes farmacéuticos y las formas farmacéuticas. El método uno es la espectroscopía de emisión atómica por acoplamiento de plasma inducido y el método dos es la espectrometría de masas por acoplamiento de plasma inducido. También se describen las formas de preparación de la muestra, punto importante es que los reactivos utilizados deben estar libres de impurezas elementales. Los criterios de aceptación para la validación también son mencionados [26]. Las metodologías propuestas se describen a continuación.

#### **Espectroscopía de emisión atómica por acoplamiento de plasma inducido (procedimiento 1, USP).**

La espectroscopía de emisión atómica (radial o axial) por acoplamiento de plasma inducido se basa en el hecho de que las moléculas al ser sometidas a un plasma se excitan de tal manera que emiten fotones con una longitud de onda específica las cuales son características para cada elemento. El número de fotones es medido con un sistema óptico de alta resolución como un fotomultiplicador o un detector de estado sólido. (Figura 7, a). La emisión se relaciona directamente con la concentración del elemento en la muestra. Esta técnica tiene un límite de detección de 0.1 hasta 100 partes por billón. Una ventaja adicional es que este tipo de metodología puede evaluar alrededor de 15 elementos por muestra [27, 28].

#### **Espectrometría de masas por acoplamiento de plasma inducido (procedimiento 2, USP).**

Básicamente la espectroscopía de masas por acoplamiento de plasma inducido consiste en exponer una solución de la muestra a una fuente de calor de plasma. En el plasma la muestra se seca y disocia las moléculas. Esto es seguido por la pérdida de un electrón de

los componentes. Este hecho genera iones los cuales son inyectados al espectrómetro de masas y finalmente las señales son cuantificadas por un detector (Figura 7, b) [29]. Este método tiene una capacidad de detección de 0.0001 a una parte por billón. En esta temática, Al-Hakkani reportó las principales ventajas de esta técnica analítica sobre otras las cuales se describen a continuación [30].

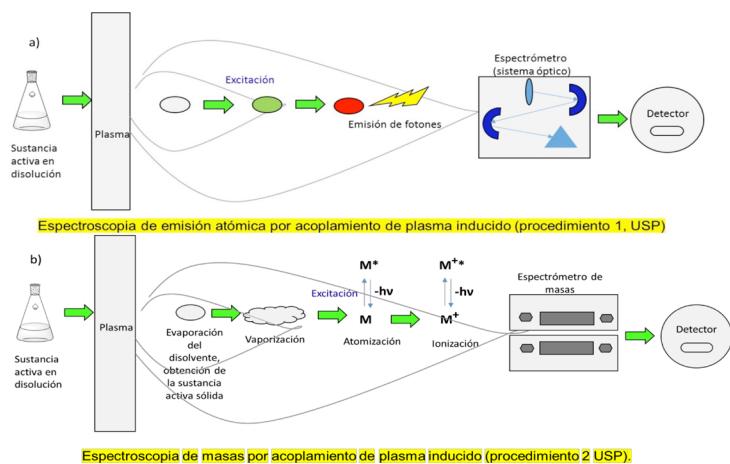
- Límites de detección igual o mejor que los obtenidos con espectroscopía de absorción atómica con Hornos de grafito
- Tiempos de análisis rápidos ya que todos los elementos se analizan en el mismo ensayo
- Manipulación de muestras complejas o simples con mínimas interferencias matriciales
- Obtención de información isotópica
- Sistemas especializados para la inyección de muestras pueden ser acoplados a estos sistemas

A título de ejemplo en 2017 Chahrour y colaboradores reportan la validación de método ICPMS incluido en la documentación enviada para el sometimiento ante las autoridades de un nuevo ingrediente farmacéutico. Se destaca la metodología que se desarrolló de cara a las problemáticas encontradas en la preparación de la muestra y el nivel de detalle experimental [31]. Asociado a la parte analítica se cita el trabajo de Pohl y colaboradores, en el cual se presenta una compilación de referencias y datos asociados a la preparación de las muestras y ejecución de los análisis. Ejemplos de estos temas son: uso de disolventes y reactivos, estabilidad iónica, efectos de memoria, concentraciones, impacto de las matrices, uso de excipientes, interferencias, etc. [32].

Para concluir esta sección, en la figura 7 se muestra un esquema de las metodologías descritas en el capítulo 233 de la Farmacopea Estadounidense.

### **Análisis de riesgo para determinar las potenciales impurezas elementales en la sustancia activa**

Una vez terminada la fabricación de una sustancia activa es necesario verificar que la misma cumpla con los límites establecidos. Por lo que se deben contemplar todas las impurezas metálicas ya sea adicionada al proceso directa o indirectamente. La pregunta obligada es ¿Cómo saber qué impurezas metálicas se deben analizar en el producto final? Esta evaluación puede llevarse a cabo mediante un análisis de riesgo. La ICHQ9 [33] establece los lineamientos para llevar a cabo el análisis de riesgo incluyendo los siguientes puntos:



**Figura 7.** Técnicas analíticas propuestas por la USP para la determinación de impurezas elementales

- Identificación del riesgo,
- Evaluación del riesgo,
- Comunicación del riesgo
- Monitoreo de los cambios.

En esta misma tesis, Sharma y colaboradores proponen en una reciente publicación una metodología de cinco pasos para llevar a cabo el análisis de riesgo de las impurezas elementales [34]:

1. Identificación de las potenciales fuentes conocidas de impurezas elementales
2. Recolección de datos
3. Cálculo de las dosis diarias permitidas
4. Análisis de los lotes de Sustancia activa
5. Estrategia de control

#### **Paso 1. Identificación de las potenciales fuentes conocidas de impurezas elementales (identificación del riesgo)**

En esta etapa se hace la evaluación de las potenciales fuentes de impurezas provenientes de las materias primas (materias primas claves, reactivos, catalizadores, agua, disolventes, ayuda filtros, envases primarios, etc.) y de los equipos productivos así como

accesorios (material de construcción de los reactores, centrífugas, secadores, molinos. Aditamentos de los equipos como: válvulas, juntas, filtros, bolsas, sistemas de cierre y almacenaje, etc.

### **Paso 2. Recolección de datos (evaluación del riesgo)**

La información recopilada en el paso 1 se debe evaluar y revisar. Ejemplo de información a revisar es: conocimiento previo de las síntesis, histórico de datos, datos publicados en la literatura, datos de otros procesos similares, información proporcionada por los proveedores acerca de los materiales, pruebas realizadas con las sustancias activas, hojas de seguridad, etc.. Factores adicionales a tener en cuenta durante la evaluación son: eficiencia del proceso para eliminar las impurezas elementales, abundancia natural de los metales, conocimiento de la aportación del contenido de impurezas de cualquier componente que participa en la fabricación de la sustancia activa. Por ejemplo, materias primas dentro de las cuales se pueden mencionar: materiales de partida, ayuda filtros, disolventes, agua, catalizadores, carbón activado, etc.

### **Paso 3. Cálculo de las dosis diarias permitidas (control de riesgo)**

Se debe evaluar el objetivo para el cual se plantea el uso de la sustancia activa fabricada, es decir la vía de administración. Por lo que el análisis de riesgo debe incluir alguna de las siguientes opciones:

- **Opción 1:** Límites de concentración para sustancias activas cuya dosis diaria no debe ser mayor a 10 gramos.
- **Opción 2a:** Concentración permitida para sustancias activas cuya dosis diaria permitida es específica.
- **Opción 2b:** Límites de concentración permitida para componentes individuales de un producto con dosis específica.
- **Opción 3:** Análisis de productos finales.

### **Paso 4. Análisis del lote (monitoreo de los cambios)**

Datos de tres lotes representativos de producción a nivel escalado pueden servir para establecer el nivel de variabilidad de cada impureza elemental si no se tiene otra justificación.

### **Paso 5. Estrategia de control**

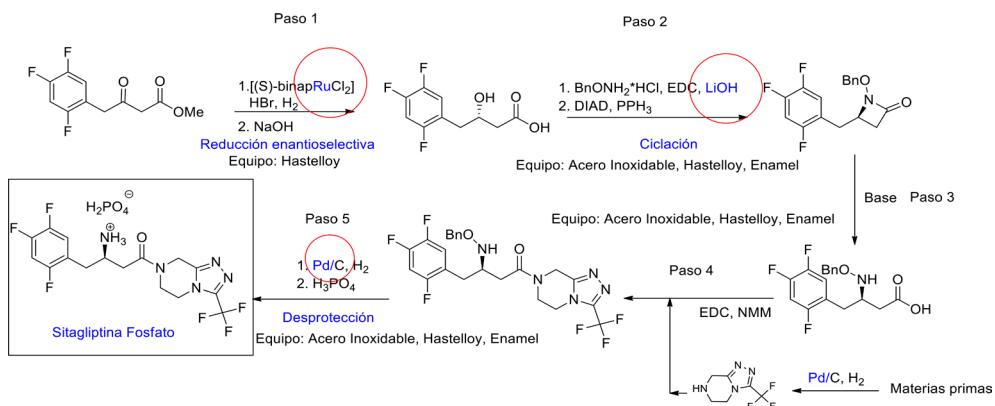
Se necesita definir claramente la estrategia de control y justificarla. Así como precisar el umbral de control para cada impureza a un nivel del 30% de la dosis diaria permitida.

Si se demuestra consistentemente que los valores obtenidos se encuentran por debajo del 30% de la dosis diaria permitida no se requerirán controles adicionales. Si esto no es demostrable se requerirán controles adicionales que confirmen que se tiene control sobre el contenido de impurezas elementales. Por ejemplo, control de los límites de impurezas metálicas en las materias primas, cambios en el proceso de fabricación (uso de secuestradores de metales), controles de proceso para minimizar el contenido de algún metal específico antes de llegar al producto final, etc.

En los párrafos siguientes se describirá un ejemplo de análisis de riesgo.

### Síntesis de Sitagliptina (Caso de estudio)

Como se ha mencionado el análisis de riesgo consiste en la identificación de peligros, análisis y evaluación de los riesgos asociados con la exposición a esos peligros. En nuestro contexto se debe preguntar ¿qué impurezas metálicas podrían encontrarse en la sustancia activa? Con base en lo anterior, la síntesis de primera generación para la Sitagliptina (antidiabético) servirá como caso de estudio. En este ejemplo el riesgo es la posible presencia de impurezas elementales que podrían encontrarse en el producto final (Figura 8), por lo cual el ejercicio consistirá en hacer la respectiva evaluación.



**Figura 8.** Evaluación de las impurezas elementales en la Sitagliptina Fosfato (Proceso de 1<sup>a</sup> generación)

### Paso 1. Identificación de las potenciales fuentes conocidas de impurezas elementales

**Aportación por la síntesis:** Como se observa en la figura 8, en la primera etapa del proceso se utilizó un catalizador de Rutenio para hacer la reducción enantioselectiva de la acetona. En segundo lugar, el Hidróxido de Litio neutralizó el clorhidrato del grupo

protector. Después se continuó con una reacción de Mitsunobu con la finalidad de poder formar la amida cíclica. En el paso 4 se hidrolizó la amida cíclica dando origen al ácido libre. En el último intermedio (paso 5) se utilizó Paladio sobre carbón para poder desproteger la función amina obteniendo la Sitagliptina base y subsecuentemente la sal de fosfato. Es necesario mencionar el uso de Paladio en la síntesis de la función Piperidina [35]. Por lo tanto, durante el análisis de la sustancia activa mediante esta ruta sintética se deberían evaluar en el producto final: Rutenio, Litio y Paladio ya que estos reactivos / catalizadores se agregaron intencionalmente al proceso.

A título de comentario, se debe mencionar que el uso de Rutenio, Litio y en la desprotección de la amina se ha evitado en un proceso de síntesis de 3<sup>a</sup> generación [36]. No obstante en la reacción de reducción del fragmento que proporciona la función Piperidina aún usa el Paladio sobre carbón en la síntesis. Por lo que teóricamente en una potencial evaluación de las impurezas metálicas de este segundo proceso, sólo se evaluaría el contenido de Paladio y las impurezas metálicas aportadas por los equipos de fabricación.

**Aportación por los equipos de fabricación:** En segunda instancia se deben evaluar los equipos de fabricación se infiere que para el primer paso (hidrogenación) se utilizó un reactor resistente a la corrosión por ácido bromhídrico y resistente a la presión es decir un Hidrogenador de hastelloy. Lo que implicaría incluir en la evaluación los siguientes metales potencialmente aportados por el equipo: Níquel, Cobalto, Vanadio, Molibdeno, Cromo y Cobre.

En el segundo paso sintético que es una reacción de Mitsunobu, al no tener condiciones agresivas se intuye el uso de un reactor de acero inoxidable que potencialmente aportaría los siguientes metales: Níquel, Molibdeno, Cromo y Manganeso. La siguiente reacción es la formación de un enlace peptídico utilizando condiciones estándar que tampoco son agresivas. Por dicha razón se puede utilizar un reactor de acero inoxidable. Para la cuarta etapa sintética se utiliza un hidrogenador en la cual se podría utilizar hastelloy o acero inoxidable. Finalmente, en la formación de la sal de fosfato se pueden utilizar reactores de hastelloy o de acero vitrificado. Con lo que se aportarían en el caso de hastelloy los metales previamente mencionados y para el caso de acero vitrificado Silicio, Boro, Magnesio y Aluminio. Estos últimos elementos no están clasificados como tóxicos por lo tanto se descarta su cuantificación. Finalmente, el resultado del análisis en cuanto a que impurezas pueden estar presentes en el principio activo es el siguiente:

- **Síntesis:** Pd, Ru, Li
- **Equipos de Hastelloy:** Ni, Co, V, Cr, Mo.
- **Equipos de Acero inoxidable:** Ni, Mo, Cr, Mn.

## Paso 2. Recolección de datos

La ruta sintética incluye los disolventes de síntesis, después de revisar los mismos no se encontró algún disolvente que pudiera aportar alguna impureza elemental adicional. No obstante, la revisión de la ruta sintética de la materia prima que porta la función Piperidina indica que se fabricó utilizando una reacción de hidrogenación con Paladio. Esta impureza elemental ya se incluyó en posteriores etapas sintéticas pero es importante mencionarla en el análisis de riesgo. Dado que se han identificado las potenciales impurezas que pueden ser aportadas durante el proceso de manufactura tanto por la síntesis como por los equipos de fabricación, se puede confirmar que existe una probabilidad de ocurrencia.

## Paso 3. Cálculo de las dosis diarias permitidas

**Suponiendo que se toma la opción 1** (Límites de concentración para sustancias activas cuya dosis diaria no debe ser mayor a 10 gramos) cuya vía de administración es oral y teniendo en cuenta la opción de seguridad, es decir un 30% de la dosis indicada en la guía ICHQ3D. Los metales a analizar son:

Para el caso de los elementos de la clase 1 (Cd, Pb, As, Hg) y 2A (Co, V, Ni) debido a su toxicidad se deben analizar y cuantificar siempre (aunque no se hayan agregado en la síntesis). Adicionalmente el Co, el V y el Ni pueden potencialmente ser aportados por los equipos de fabricación. En lo que respecta a los elementos de la clase 2B se deben determinar para este caso específico Paladio y Rutenio ya que fueron agregados a la síntesis. Para los metales de la clase 3 se deberá analizar Litio, Molibdeno y Cobre, el primero por utilizarse en la síntesis y los siguientes porque pueden ser aportados potencialmente por los equipos de fabricación.

Los límites se establecen mediante la guía ICHQ3D, por lo tanto el análisis deberá proporcionar resultados debajo de estos límites. Por otra parte, si se demuestra que el análisis proporciona un valor del 30% con respecto a los límites establecidos no habrá que rehacer este tipo de análisis ya que cumpliendo con este dato se demostrará que la fabricación está controlada. Se remarca el hecho que esta es una aproximación, las empresas dedicadas a la fabricación de sustancias activas tienen descritos en sus propios procedimientos normalizados que pueden diferir de la propuesta presentada. En todo caso, se deberán evaluar todos los metales obligatorios, los añadidos y los que pudieran provenir del uso de equipos.

## Análisis del lote y estrategias de control (Pasos 4 y 5) Eliminación de las impurezas elementales de las sustancias activas

Una vez identificado el riesgo y su probabilidad, se debe atender el siguiente cuestionamiento: ¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar los riesgos? A continuación se describen algunas estrategias:

**Tabla 3.** Resultados para el caso de estudio (Sitagliptina)

Clase	Elemento	Símbolo	Ejecución del análisis si la Impureza SI agrega intencionalmente para todas las vías de administración	Ejecución del análisis si la Impureza NO es agregada intencionalmente	Límites de concentración ( $\mu\text{g}$ )	Margen de seguridad concentración oral x 30%	Se deberá analizar como resultados del análisis de riesgo	Justificación
				Oral	Oral			
1	Cadmio	Cd			0,5	0,15		Estas impurezas no se agregaron intencionalmente al proceso. Debido a la toxicidad inherente se considera en el análisis de riesgos
	Plomo	Pb			0,5	0,15		
	Arsénico	As	SI	SI	1,5	0,45	SI	
	Mercurio	Hg			3	0,9		
	Cobalto	Co			5	1,5		
	Vanadio	V			10	3	SI	
2A	Níquel	Ni		SI	20	6		

**Table 3. (Continúa).**

Clase	Elemento	Símbolo	Ejecución del análisis si la Impureza SI agrega intencionalmente para todas las vías de administración	Ejecución del análisis si la Impureza NO es agregada intencionalmente	Límites de concentración ( $\mu\text{/g}$ )	Se deberá analizar como resultados del análisis de riesgo	Justificación
2B	Paladio	Pd			10 Oral	3 Margen de seguridad oral x 30%	SI La impureza se agrega intencionalmente como catalizador en dos etapas sintéticas. El Paladio se debe tener en cuenta en el análisis de riesgos.
	Rutenio	Ru		SI NO	10 Oral	3 Margen de seguridad oral x 30%	SI El Rutenio se agrega intencionalmente como catalizador en una etapa de síntesis. Por lo tanto, el Rutenio se debe tener en cuenta en el análisis de riesgos.

Table 3. (*Continúa*).

Clase	Elemento	Símbolo	Ejecución del análisis si la Impureza SI agrega intencionalmente para todas las vías de administración	Ejecución del análisis si la Impureza NO es agregada intencionalmente	Límites de concentración ( $\mu/\text{g}$ )	Margen de seguridad concentración oral x 30%	Se deberá analizar como resultados del análisis de riesgo	Justificación
2B	Talio	Tl			0.8	0.2	Ninguna de estas impurezas se agregó intencionalmente a este proceso. Después de revisar los procesos de fabricación de estas materias primas se concluye que no se utilizar ni se detectaron estos compuestos para la fabricación. A tal efecto no se debe incluir esta determinación en el análisis de riesgos.	El Litio se utiliza en una etapa de síntesis por lo tanto se debe incluir en el análisis de riesgo
	Oro	Au			10	3		
	Iridio	Ir			10	3		
	Osmio	Os			10	3		
	Rutenio	Ru			10	3		
	Selenio	Se	SI	NO	15	5		
	Plata	Ag			15	5		
	Platino	Pt			10	3		
	3	Litio	Li	SI	NO	55	17	SI

**Table 3. (Continúa).**

Clase	Elemento	Símbolo	Ejecución del análisis si la Impureza NO es agregada intencionalmente para todas las vías de administración	Ejecución del análisis si la Impureza SI se agrega intencionalmente	Límites de concentración ( $\mu/\text{g}$ )	Se deberá analizar como resultados del análisis de riesgo	Justificación
			Oral	Oral	Margen de seguridad oral x 30%		
	Molibdeno	Mo			300 300	90 90	SI SI
3	Cobre	Cu					Ni el Molibdeno, ni el Cobre se agregaron intencionalmente a este proceso, pero pueden ser aportados por los equipos de fabricación. Motivo por el cual se deben incluir estas dos impurezas elementales en el análisis de riesgo.

**Table 3. (Continúa).**

Clase	Elemento	Símbolo	Ejecución del análisis si la Impureza SI agrega intencionalmente para todas las vías de administración	Ejecución del análisis si la Impureza NO es agregada intencionalmente	Límites de concentración ( $\mu/\text{g}$ )	Margen de seguridad concentración oral x 30%	Se deberá analizar como resultados del análisis de riesgo	Justificación
3	Antimonio	Sb			12	4	NO	Ni el Antimonio, ni el Bario, ni el Estaño se agregaron intencionalmente a este proceso. Después de revisar los procesos de fabricación de estas materias primas se concluye que no se utilizaron, ni se detectaron estos compuestos para la fabricación. A tal efecto no se debe incluir esta determinación en el análisis de riesgos.
	Bario	Ba			140	42		
	Estaño	Sn			600	180	NO	

**Table 3. (Continúa).**

Clase	Elemento	Símbolo	Ejecución del análisis si la Impureza NO es agregada intencionalmente para todas las vías de administración	Ejecución del análisis si la Impureza SI se agrega intencionalmente	Límites de concentración ( $\mu/\text{g}$ )	Se deberá analizar como resultados del análisis de riesgo	Justificación
			Oral	Oral	Margen de seguridad oral x 30%		
3	Cromo	Cr			1100 330	SI	No se agregó intencionalmente cromo al proceso de fabricación, pero puede ser aportado por los equipos de fabricación. Motivo por el cual se deben incluir estas dos impurezas elementales en el análisis de riesgo.

El uso de catalizadores en la química de procesos cada vez es más extenso, por ejemplo en los principios activos aprobados por la FDA se puede apreciar que el uso de catalizadores en la síntesis de sustancias activas cada vez es más frecuente. Siendo el Paladio y el Litio los más utilizados. En la Tabla 4 se observan los metales que se han utilizado en la fabricación de sustancias activas en el periodo comprendido de 2013 a 2018. Estos datos indican que el uso de catalizadores es cada vez extendido, esto se debe a que este tipo de química permite sintetizar moléculas complejas difícilmente obtenidas hasta ahora por otros métodos. El uso de estos catalizadores tiene la tarea implícita de disminuir las concentraciones hasta los niveles permitidos por las regulaciones (ICHQ3D). Por lo tanto, se deben establecer estrategias adecuadas para eliminar los derivados metálicos de la síntesis. Algunas de estas estrategias se discutirán brevemente en la siguiente sección.

### **Métodos de control de las impurezas metálicas en las sustancias activas**

Debido a la toxicidad de las impurezas metálicas es mandatorio retirarlas del medio de reacción con el objetivo de disminuir los niveles en el principio activo aislado. Las técnicas habituales para realizar esta tarea son: la filtración, la adsorción, extracción y el secuestro de los metales en disoluciones. Es importante mencionar que los límites tan bajos solicitados por la guía ICHQ3D en ocasiones llevan a la combinación de las metodologías o al nuevo desarrollo de ellas.

**Filtración y adsorción.** Los metales utilizados para la síntesis de sustancias activas pueden proporcionar medios de reacción homogéneos o heterogéneos. Para una catálisis heterogénea es relativamente fácil retirar el reactivo metálico porque el mismo está anclado a un soporte insoluble. El ejemplo clásico es el Paladio sobre carbón, así que una vez que termina la reacción se puede retirar fácilmente mediante filtración. Se suelen utilizar filtros de celulosa provistos de tierras diatomeas.

El caso es diferente cuando se lleva a cabo una síntesis en fase homogénea ya que el catalizador se encuentra en disolución y para ser removido debe ser adsorbido en un medio insoluble o por un secuestrador de metales. Por ejemplo algunos catalizadores pueden ser adsorbidos en carbón activo que tiene la función bivalente de adsorber el catalizador y eliminar impurezas. Una vez el catalizador adsorbido sobre el carbón, se puede eliminar mediante filtración. En el mercado existen diversos tipos de carbón activo con diferentes funcionalidades, si bien el origen del mismo puede orientar cuando se desarrolla un proceso, habitualmente es necesario verificar experimentalmente si es el adecuado para remover los metales de la sustancia activa. Una de las mayores desventajas de esta metodología es que en ocasiones las sustancias activas o intermediarios sintéticos se adsorben sobre la superficie del carbón, lo que implica

una pérdida de rendimiento, que dependiendo del valor agregado al producto se puede o no asumir. Otra alternativa es el uso de soportes comerciales basados en polímeros de silicio o poliestireno que pueden tener alguno de los siguientes grupos funcionales: Sulfidrilo, aminas primarias, triaminas, tioureas, benzilaminas y piridinas son una de las alternativas primarias [37]. La decisión de este tipo de reactivos se basa en un ensayo error en laboratorio ya que puede haber interacciones con los grupos funcionales de la sustancia activa. La limitante de esa metodología es la aplicación a nivel industrial ya que los precios son onerosos, aunque como ya se mencionó el valor agregado a la sustancia activa justifica su uso.

**Secuestradores de metales en solución.** En ocasiones la filtración y adsorción no son suficientes para eliminar todo el catalizador presente en el medio de reacción, por tal motivo se deben usar secuestradores de metales en solución. Los secuestradores de metales son moléculas que reaccionan con las impurezas metálicas haciendo que las impurezas metálicas derivadas sean más solubles en agua. En este tipo de aislamiento el principio activo o intermedio usualmente se precipita, se aísla por centrifugación y las impurezas metálicas son eliminadas en las aguas madres. Otras alternativas comerciales están disponibles en el mercado, por ejemplo se diseñaron diversos tipos de equipos como filtros o columnas los cuales se pueden precargar con cartuchos provistos de soportes preparados específicamente para reaccionar con las impurezas metálicas. Las disoluciones de sustancias activas o intermedios pueden filtrarse directamente a través de estos sistemas de purificación (filtración directa) y recolectarse en un reactor que contendrá la disolución libre de impurezas metálicas. También se puede recircular la disolución sobre el filtro o equipo precargado del reactivo secuestrador y la eliminación de las impurezas elementales se va realizando paulatinamente. Una vez que el contenido se encuentra en el rango establecido se detiene la purificación y la disolución se obtiene libre de impurezas metálicas [38].

**Extracción.** Los grupos funcionales que más se utilizan como secuestradores en este tipo de metodología son compuestos de azufre (por ejemplo cisteína) y poliamidas. Este tipo de moléculas reaccionan con los catalizadores haciendo que los compuestos derivados sean más solubles en agua. Este hecho permite desarrollar métodos de purificación basados en la afinidad del metal derivatizado por los medios acuosos mientras la sustancia activa o intermediario se mantienen en la fase orgánica. En este punto las fases pueden separarse fácilmente dejando libre la disolución orgánica de la sustancia activa. En este mismo contexto, algunas compañías comerciales crearon soportes que contienen diversos tipos de grupos funcionales que permiten reaccionar con las impurezas elementales secuestrándolas, después los derivados son eliminados mediante extracción y como consecuencia se obtiene un producto libre de impurezas elementales.

**Tabla 4.** Metales utilizados en la síntesis de sustancias activas periodo 2013 a 2018

METALES UTILIZADOS EN LA SÍNTESIS DE SUSTANCIAS ACTIVAS PERÍODO 2013 A 2017												
Año de aprobación de Sustancia activa	Paladio	Litio	Magnesio	Rutenio	Cobre	Zinc	Platino	Manganeso	Níquel	Estató	Iridio	Rodio
2013 [39]	Cobicistat Doluregravir Gemigliptina Lomitapida Oladoterol Pomalidomida Riociguat Vortioxetina	Afatinib Cobicistat Dabrafenib Doluregravir Efinaconazol Elvitegravir Oladoterol Sofusbuvir	Canaglifllozina Elvitegravir Oladoterol Sofusbuvir	Doluregravir Simeprevir	Gemigliptina Simeprevir	Ospemifeno Trastuzumab	Oladoterol	Sofusbuvir	Afatinib, Simeprevir	Sofusbuvir	---	---
2014 [40]	Alectinib Apatinib Belinostat Ceritinib Dasabuvir Delamanid Eliglustat Ledipasvir Luseogliflozina Nintedanib Ombitasvir Tediizolid Tofogliflozina Umecdinium Vonoprazam Vorapaxar Vaniprevir	Asunaprevir Eliglustat Ipragliflozina Ledipasvir Tavarbole Tediizolid Luseogliflozina Netupitant Tofogliflozina Umecdinium Vonoprazam Vorapaxar Vaniprevir	Empagliflozina Ledipasvir Tavarbole Tediizolid Luseogliflozina Netupitant Tofogliflozina Umecdinium Vonoprazam Vorapaxar Vaniprevir	Paritaprevir Velpatasvir	Dasabuvir Vonoprazam	Idelalisib Ombitasvir	Netupitant	Netupitant	Ombitasvir	---	---	Apremilast

**Table 4.** (*Continúa*).

METALES UTILIZADOS EN LA SÍNTESIS DE SUSTANCIAS ACTIVAS PERÍODO 2013 A 2017												
Año de aprobación de Sustancia activa	Paladio	Litio	Magnesio	Rutenio	Cobre	Zinc	Platino	Manganeso	Níquel	Estaño	Iridio	Rodio
2015 [41]	Ozenoxacina Cariprazina Flibzantem Eluxadolina Rolapitant Ácido deoxicólico Evogliprina Lesinirab Polmacoxib Cobimetinib Palbociclib Sonidegib	Iavuconazol Eluxadolina Rolapitant Ácido deoxicólico Evogliprina Lesinirab Polmacoxib Cobimetinib Palbociclib	Sacubitril Lusutrombopag Lesinirab Omarigliptina, Palbociclib	Sacubitril Brepiprazol Lesinirab Lusutrombopag Omarigliptina, Palbociclib	Sacubitril, Brexpiprazol Lesinirab Lusutrombopag Omarigliptina, Palbociclib	Evogliprina Trdaglifptina Estudropfeno	Safnamiida Polmacoxib	---	Ozenoxacina	---	---	
2016 [42]	Beclavubir Elbasvir Grazoprevir Nardaprevir Nemonaxina Primavanserin Ácido obeticolico Migalastato Rucaparib Venetoclax	Grazoprevir, Nardaprevir, Nemonaxina Velpatasvir Zabofloxacina, Crisaborole, Littegrast	Tenovir Velpatasvir Venetoclax	Elbasvir	Grazoprevir, Nardaprevir	---	---	---	---	---	---	

**Table 4. (Continúa).**

METALES UTILIZADOS EN LA SÍNTESIS DE SUSTANCIAS ACTIVAS PERÍODO 2013 A 2017												
Año de aprobación de Sustancia activa	Paladio	Litio	Magnesio	Rutenio	Cobre	Zinc	Platino	Manganoso	Níquel	Estatio	Iridio	Rodio
2017 [43]	Delafloxacina Pibrentasvir Letermovir Voxilaprevir Ertugliflozina Pemafibrato Baricitinib Abemaciclib Acalabrutinib Brigatinib Copanlisib Ribociclib Toleristat Netarsudil Tivozanib	Delafloxacina, Esulfavirina, Glicaprevir Pibrentasvir, Vaborobactam, Enasidenib, Toleristat, Netarsudil	Pibrentasvir Voxilaprevir Ertugliflozina Toleristat	Glicaprevir Voxilaprevir	Nladenedina, Abenacidb, Ribociclib	Voxilaprevir	Voxilaprevir Betrixaban Copanlisib Neratinib	---	---	---	---	Vaborbactam Toleristat
2018 [14]	Eravacídina Omadadina Plazomicina Sarciclidina Tafenogquina Reverfenacina Roxadustato Tegoprazan Elagolix Evocalct Anlotinib Binimetinib Dacomitinib Encorafenib Gilteritinib Ivosidenib Lorlatinib Plitidepsina Tezacaftor	Eravacídina, Plazomicina Sarciclidina Tafenogquina Reverfenacina Baloxydin, Danoprevir, Elobixibat, Encorafenib, Glasdegib, Plitidepsina	Baloxydin, Bictegravir Duvolisib Eravacídina Rovuconazo Larotrectinib Teracaftror Vibegron	Doravirina, Gladegib, Rovuconazo Teracaftror Vibegron	Plazomicina, Tegoprazan, Apalutamida Tezacaftor Vibegron	Apalutamida Larotrectinib Tezacaftor Vibegron	---	---	---	---	Doravirina	

## Caso de estudio: Disminución del contenido de Paladio en una sustancia activa

El Paladio se ha utilizado para llevar a cabo diversas transformaciones entre las que se puede mencionar, reducciones, carbonilaciones, transmetalaciones, acoplamientos, etc. [45]. Una vez terminado el proceso, se deben establecer metodologías para eliminar este catalizador y sus derivados del medio de reacción, con el objetivo de cumplir con los límites específicos en la regulación (5 ppm para una forma farmacéutica oral y 0.5 ppm para una administración parenteral). Se han desarrollado diversos métodos para la eliminación de esta impureza. En esta línea, Garret en 2004 describe los métodos para eliminar Paladio de las sustancias activas en su revisión acerca de este tópico [46]. Dentro de estas metodologías se mencionan: la adsorción sobre diversos soportes con grupos funcionales tales como aminas, trimercaptotriazinas o grupos sulfidrilos. Otras opciones comerciales son compuestos análogos que contienen grupos funcionales susceptibles de unirse al Paladio. También se menciona el uso de carbón activo. La desventaja de este último es la manipulación del material en la planta productiva ya que se traduce en más ocupación de equipos y dificultad de la limpieza. Adicionalmente, el carbón activo una vez que secuestró al paladio se debe remover del medio de reacción. A pesar del tema de ocupación de equipos, esta opción es una de las más económicas y asequibles. La N-acetilcisteína es otra muy buena opción para eliminar el Paladio de una solución, se suele disolver la N-acetilcisteína en agua y se precipita el producto orgánico en el medio acuoso. Como resultado el Paladio unido a la N-acetilcisteína forma compuestos que son muy solubles en agua y fácilmente eliminables del medio de reacción. Otras sustancias como n-tributilfosfina y Cisteína también se han utilizado. Es común la combinación de secuestradores para hacer que los niveles de Paladio cumplan con las estrictas regulaciones (por ejemplo el uso de carbón activo, seguido de precipitación del producto en agua con una disolución acuosa de N-acetilcisteína). En la Figura 9 se resumen las operaciones unitarias para eliminar Paladio en una sustancia activa. En el siguiente apartado se cita a título de ejemplo el desarrollo de una metodología para disminuir el contenido de Paladio en una sustancia activa.

### Ejemplo de reducción del contenido de Paladio en una sustancia activa (Caso de estudio reportado en la literatura)

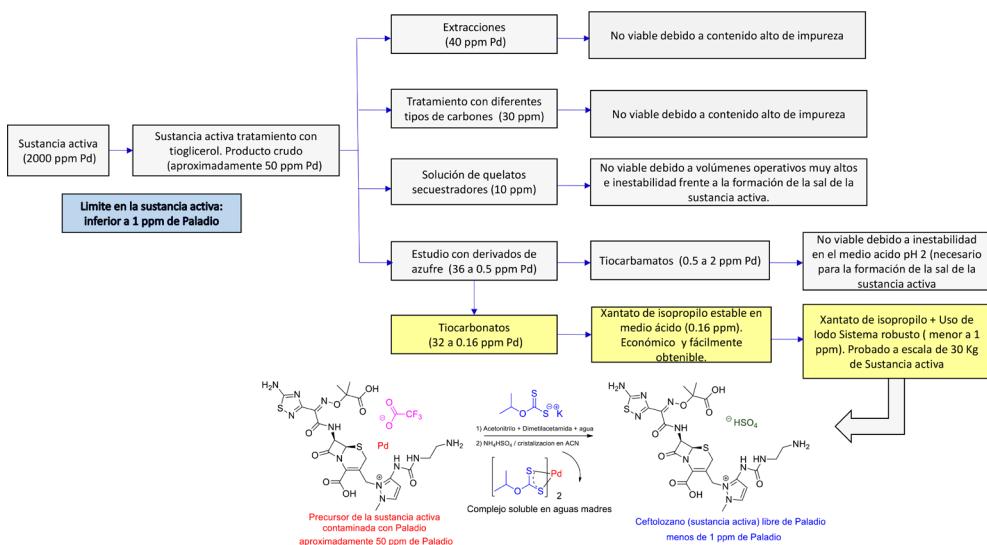
Los límites estrictamente bajos establecidos por las autoridades (ICHQ3D) han brindado la oportunidad de desarrollar nuevos secuestradores de Paladio con objeto de dejar cantidades residuales en las sustancias. En este contexto, se reportó recientemente un estudio por Ren y colaboradores con el Ceftolozano (antibiótico) cuyo objetivo se centró en la reducción del contenido de Paladio residual en la sustancia activa. Se parte del hecho en el que el crudo de reacción contenía 2000 ppm, después de un tratamiento con tioglicerol se obtuvo un crudo de reacción con alrededor de 50 ppm de Paladio.



**Figura 9.** Esquema de operaciones unitarias para eliminar Paladio.

Esta concentración es con la que se inició estudio. El contenido residual no cumplió con la especificación ya que la concentración permitida en la sustancia activa es de 1 ppm. Claramente, el objetivo en este punto del proyecto fue continuar evaluando las opciones para reducir al mínimo la concentración de esta impureza metálica.

Durante el estudio se probaron diversos tipos de técnicas, el primer intento fue basándose en una extracción lo que llevó a un contenido de impurezas de 40 ppm. Esta técnica realmente no tuvo impacto por lo que se necesitó desarrollar otro método. En la segunda alternativa se utilizaron diversos carbonos activos comerciales, el resultado fue no menos de 30 ppm. Después se probaron disoluciones de agentes quelantes, aunque con esta opción se logró obtener niveles de Paladio de 10 ppm, las condiciones operativas no fueron adecuadas ya que se requirieron volúmenes de reacción excesivos y esto no es viable a nivel productivo. La siguiente metodología que se utilizó fue el uso de compuestos de azufre, específicamente una molécula con un grupo tiocarbamato. El resultado brindado fue de 35 a 0.5 ppm. Estos niveles fueron adecuados no obstante en la etapa final de la síntesis (formación de la sal de la sustancia activa) se usa un pH bajo (2 a 3 unidades) lo que no permitió utilizar este tipo de secuestradores debido a su inestabilidad en pH ácido. La alternativa fue utilizar ditiocarbamatos, los cuales son estables en medios ácidos, en concreto para este proyecto se utilizó el tiocarbamato de isopropilo. Finalmente, con el objeto de incrementar la purificación de Paladio con valencia cero, se agregó Iodo para poder convertir el metal a un derivado con valencia dos el cual aumentó la solubilidad de este compuesto en el medio por ende un efecto sinérgico de purificación de paladio por el ditiocarbamato de isopropilo unido a un paladio valencia dos. Este hecho proporcionó contenido de Paladio en concentraciones de 32 a 0.16 ppm. Esta metodología se mejoró hasta obtener niveles de paladio inferiores a 1 ppm [47]. Las ventajas adicionales de este proceso son la fácil disponibilidad y bajo costo de los reactivos. En la figura 10 se reporta la evolución del estudio.



**Figura 10.** Esquema de desarrollo de la metodología de eliminación de Paladio descrita por Ren y cols. [47].

### Tendencias en la mejora de secuestradores, tecnología analítica para la purificación y análisis de las impurezas elementales

La constante evolución de los procesos de fabricación de las sustancias activas cada vez incluye más el uso de catalizadores metálicos. Esto aunado a las vías de administración hace que los límites de impurezas elementales sean muy restrictivos. Esta razón ha impulsado el desarrollo de nuevas tecnologías que permitan el control exhaustivo de las impurezas elementales en las sustancias activas, aunado a esto se necesita el desarrollo de tecnologías analíticas cada vez más sensibles.

Por ejemplo, para la eliminación de impurezas elementales se están desarrollando nuevos secuestradores que puedan actuar en fase soluble. Esto permitirá utilizar el secuestrador en una disolución que retire específicamente una impureza metálica eficientemente. Dichos secuestradores se podrán preparar a partir de sustancias con grupos quelantes mediante una polimerización. Lo que dará como resultado un polímero funcionalizado soluble en un disolvente orgánico. Ejemplo de este tipo de avance se reportó recientemente por Chouiki y cols. [48]. Se preparó un polímero de isobutileno funcionalizado con grupos sulfidrilo. Este polímero es soluble en alcanos y se demostró su uso para eliminar Paladio y Cobre en reacciones de acoplamiento utilizando estos mismos metales. La eficiencia osciló de 95 a 99%. El proceso de purificación consistió en hacer una extracción en heptano agua o en metanol / heptano (estas mezclas son inmiscibles). Desde el punto de vista productivo este tipo de alternativas es muy atractiva.

tiva ya que podría utilizarse el secuestrador como una operación unitaria en el proceso de fabricación de las sustancias activas (una extracción). Por otro lado, el uso de una sal orgánica haría que la sustancia activa o el intermediario permanecieran en la fase acuosa (debido a la formación de un enlace iónico) [49] y la disolución del secuestrador en la fase orgánica (heptano), este tipo de recurso seguramente proporcionaría una excelente metodología para eliminar impurezas elementales de las sustancias activas.

Las tendencias tecnológicas en cuanto a secuestradores también se enfocan en utilizar soportes insolubles tales como: carbonos activos, óxidos de metales, polímeros y óxidos de otros metales. Un tema especialmente interesante es sopórtalos sobre otros metales que tengan propiedades magnéticas. Esto tendría la ventaja de poder eliminar el catalizador utilizando un campo magnético [50].

Otra alternativa es realizar las reacciones químicas análogas a los metales de transición, pero sin metales de transición, este tipo de síntesis permitiría generar ingredientes farmacéuticos libres de impurezas elementales. Así mismo no se tendrían que gestionar los residuos con metales de transición que en general son muy voluminosos y costosos. Aunque esta química verde es una alternativa muy rentable y ecológica, desafortunadamente no todas las trasformaciones asociadas a los metales de transición pueden ser mimetizadas. No obstante, algunas cuantas probablemente se puedan tener en cuenta en un futuro cercano en la síntesis de sustancias activas [51].

Por otra parte, en lo que respecta al tema analítico, el hecho de tener que disminuir el contenido de impurezas elementales a niveles muy bajos, hace imprescindible la necesidad del desarrollo de una instrumentación extremadamente sensible para poder analizar correctamente esos valores tan bajos. Específicamente en cuanto a la espectroscopía de masas o de absorción por acoplamiento inducido, las tendencias tecnológicas para mejorar las resoluciones y eliminar interferencias se basan en mejorar el sistema óptico, los inyectores de muestras, los generadores de radio frecuencia, el software, algoritmos para la adquisición y análisis de datos. También se puede mencionar la mejora en las antorchas para el acoplamiento de plasma inducido [52]. Mejoras tecnológicas se implementaron con la combinación de diferentes técnicas (técnicas hifenas) por ejemplo mezclando la laser ablación ICP con espectroscopía de ruptura inducida por láser para el uso en muestras sólidas [53]. Otra alternativa analítica es el uso de la espectrometría fluorescente de Rayos X. En un reciente estudio enfocado en el desarrollo y validación de un nuevo método para la determinación de impurezas elementales en formas farmacéuticas orales utilizando la técnica antes mencionada, precisamente, Sauer y colaboradores demostraron que esta técnica analítica es una alternativa para el análisis de impurezas elementales en las formas farmacéuticas. Las principales ventajas de esta metodología son: tiempos de análisis muy

cortos, bajo costo, corta capacitación para el personal y las calibraciones son estables por largos periodos. En este estudio se llevó a cabo el desarrollo y la validación del método [54]. Este trabajo estableció bases para la utilización de esta técnica en el análisis de impurezas elementales en sustancias activas. Como se observa, en general el desarrollo tecnológico está a la orden del día en cuanto a técnicas analíticas y desarrollo de secuestradores de metales

## CONCLUSIÓN

La compleja funcionalización de las sustancias activas que hoy en día se están aprobando por las autoridades, en muchas ocasiones requiere el uso de catalizadores metálicos, los cuales permiten la síntesis de dichas moléculas difícilmente obtenibles por otros métodos. Los equipos productivos necesarios para fabricar las sustancias activas también pueden ser fuentes potenciales de impurezas elementales, ya que el uso de catalizadores o erosión de los equipos de fabricación generan residuos que deben ser eliminados de las sustancias activas, principalmente porque las impurezas elementales son tóxicas para el paciente. Por tal motivo, se necesita desarrollar metodologías de control basadas en el uso de secuestradores de impurezas elementales. Se remarca el uso del análisis de riesgo como herramienta para evaluar el impacto de cada impureza metálica en el principio activo. Así mismo, la correcta evaluación analítica juega un rol preponderante, en esta tesitura el uso de la ICPMS genera resultados mucho más confiables con respecto al método colorimétrico. Finalmente, los avances tecnológicos con nuevos secuestradores que reaccionen específicamente y que sean factibles para su uso a nivel industrial, seguramente impactarán en el aumento de la inclusión de este tipo de catalizadores creando cada vez estructuras más complejas y facilitando la síntesis de nuevos fármacos, lo que continúa beneficiando la salud de los pacientes.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. B.K. Immel, A brief history of the GMPs for Pharmaceuticals, *Pharm. Technol.*, July 2001, 44-52 (2001).
2. J. Tatarkiewicz, M.J. Bujalska-Zadrożny, The antihypertensive drugs and contamination with carcinogenic nitrosamines, *Folia Cardiol.*, **14**(6), 564-571 (2019).

3. United States Food and Drug Administration. Statement alerting patients and health care professionals of NDMA found in samples of Ranitidine. [Internet] United States; 2019 [updated 2019 September 13] URL: <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-alerting-patients-and-health-care-professionals-ndma-found-samples-ranitidine>, consultado Marzo de 2021.
4. Cofepris. Norma oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas Prácticas de fabricación de fármacos [Internet]. México: Cofepris; 2016 [updated 2016 February 4]. Available from: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5424377&fecha=04/02/2016](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424377&fecha=04/02/2016), consultado noviembre de 2021.
5. The international Council for Harmonisation of Technical requirements for Pharmaceutical for Human use. ICH Harmonised Tripartite Guideline Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients Q7 [Internet]. Switzerland: The international Council for Harmonisation of Technical requirements for Pharmaceutical for Human use; 2000 [updated 2000 November 10]. URL: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q7%20Guideline.pdf>, consultado Marzo 2022.
6. The international Council for Harmonisation of Technical requirements for Pharmaceutical for Human use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Impurities in new drug substances Q3A(R2) [Internet]. Switzerland: The international Council for Harmonisation of Technical requirements for Pharmaceutical for Human use; 2006 [updated 2006 October 25]. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q3A\\_R2\\_\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q3A_R2__Guideline.pdf), consultado Marzo 2022.
7. J.C. Ortiz-Lara, S. Flores-Teloxa, I.R. Contreras-Mora, A. Díaz, Impurezas orgánicas observadas en el proceso de manufactura de las sustancias, *Rev. Mex. Cienc. Farm.*, **47**(1), 7-24 (2016).
8. The international Council for Harmonisation of Technical requirements for Pharmaceutical for Human use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for residual solvents Q3C R6) [Internet]. Switzerland: The international Council for Harmonisation of Technical requirements for Pharmaceutical for Human use; 2016 [updated 2016 October 20]. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q3C-R6\\_Guideline\\_ErrorCorrection\\_2019\\_0410\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q3C-R6_Guideline_ErrorCorrection_2019_0410_0.pdf), consultado Marzo 2022.
9. The international Council for Harmonisation of Technical requirements for Pharmaceutical for Human use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit

- potential carcinogenic risk M7 (R1) [Internet]. Switzerland: The international Council for Harmonisation of Technical requirements for Pharmaceutical for Human use; 2017 [updated 2017 March 31]. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/M7\\_R1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf), Consultado Marzo de 2022.
10. L. Muller, R.J. Mauthe, C.M. Riley, M.M. Andino, D. De Antonis, C. Beels, J. DeGeorge, A.G.M. De Knaep, D. Ellison, J.A. Fagerland, R. Frank, B. Fritschel, S. Galloway, E. Harpur, C.D.N. Humpfrey, A.S. Jacks, N. Jagota, J. Mackinnon, G. Mohan, D.K. Ness, M.R. O'Donovan, M.D. Smith, G. Vudathala, L. Yotti, A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **44**, 198-211 (2006).
  11. C. Pan, F. Liu, M. Motto, Identification of pharmaceutical impurities in formulated dosage forms, *J. Pharm. Sci.*, **100**(4), 1228-1259 (2011). N.R. Rao, S.S.M. Kiram, N.L. Prasanthi, Pharmaceutical impurities: An overview, *Int. J. Pharm. Educ. Res.*, **44**(3), 1228-1259 (2010).
  12. Cofepris. Norma oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, *Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos* [Internet]. México: Cofepris; 2015 [updated 2016 February 4]. URL: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle\\_popup.php?codigo=5424575](http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5424575). consultado Marzo 2022.
  13. The international Council for Harmonisation of Technical requirements for Pharmaceutical for Human use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline Impurities in new drug products Q3B(R2). [Internet]. Switzerland: The international Council for Harmonisation of Technical requirements for Pharmaceutical for Human use; 2006 [updated 2 June 2006]. URL: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q3B%28R2%29%20Guideline.pdf>, consultado Marzo 2022.
  14. El termino metal pesado (heavy metal) está referido a la gravedad específica, peso atómico, numero atómico y propiedades químicas. Por ejemplo Plomo, Cadmio y Níquel son elementos químicos cuya gravedad específica es al menos cinco veces mayor que la gravedad específica del agua. F. Nessa, S.A. Khan, K.Y.I. Abu Shawish, Lead, cadmium and nickel contents of some medicinal agents, *Indian J. Pharm. Sci.*, **78**(1), 111-119 (2016).
  15. The international Council for Harmonisation of Technical requirements for Pharmaceutical for Human use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Elemental Impurities Q3D(R1). [Internet]. Switzerland: The internatio-

- nal Council for Harmonisation of Technical requirements for Pharmaceutical for Human use; 2019 [updated 22 March 2019]. URL: [http://https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R1EWG\\_Document\\_Step4\\_Guideline\\_2019\\_0322.pdf](http://https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R1EWG_Document_Step4_Guideline_2019_0322.pdf), consultado Marzo 2022.
16. A. Teasdale, C.C. Chéry, G. Cook, J. Glennon, L. Harris, C.W. Lee, N. Lewen, P. Nethercote, S. Powell, H. Rockstroh, L. Rutter, L. Smallshaw, S. Thompson, V. Woodward, K. Ullman, Implementation of ICHQ3D Elemental impurities Guideline: Challenges and opportunities, *Pharm. Technol.*, **89**, 38-49 (2015).
  17. A.K. Yadav, A review on research trend in corrosion resistant alloy (hastelloy), Lead, cadmium and nickel contents of some medicinal agents, *Int. J. Innov. Res. Sci. Eng.*, **2**(4), 311 (2016).
  18. Nickel Development Institute, A designer's handbook series. No 9014. Design guidelines for the selection and use of stainless steel. [Internet]. United States. URL: [http://www.nickelinstitute.org/media/1667/designguidelinesfortheselectionanduseofstainlesssteels\\_9014\\_.pdf](http://www.nickelinstitute.org/media/1667/designguidelinesfortheselectionanduseofstainlesssteels_9014_.pdf), consultado Marzo 2022.
  19. ·P. Eugen, M. Bolte, *Highly corrosion resistant enamel composition free from heavy metals for its production, use and coated bodies*, European patent. EP1231189b1, 4, 2011.
  20. Water for pharmaceutical purposes. Chapter 1231. *United States Pharmacopeia - National Formulary*. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. USP 41, NF 36, 1. 6145-6146, 2018.
  21. Purified water General chapter 42. *United States Pharmacopeia - National Formulary*. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. USP 41, NF 36, 1. 6145-6146, 2018.
  22. D. Jenke, Materials in manufacturing and packaging systems as sources of elemental impurities in packaged drug products: an updated literature review, *PDA. J. Pharm. Sci. Technol.*, **74**, 324-347 (2020).
  23. D.R. Jenke, C.L.M. Stults, D.M. Paskiet, Materials in manufacturing and packaging systems as sources of elemental impurities in packaged drug products: literature review, *PDA. J. Pharm. Sci. Technol.*, **69**, 1-48 (2015).
  24. Heavy metals. General chapter 231. *United States Pharmacopeia - National Formulary*. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. USP 41, NF 36, Volume 1; 6145-6146, 2018.

25. Elemental impurities limits. General chapter 232. Name. *United States Pharmacopeia -National Formulary*. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. USP 41, NF 36, Volume 1, 6147-6150, 2018.
26. Elemental impurities procedures. General chapter 233. Name. *United States Pharmacopeia -National Formulary*. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. USP 41, NF 36, Volume 1. 6151-6156, 2018.
27. R. Thomas, Determining elemental impurities in pharmaceuticals material: how to choose the right technique, *Spectroscopy*, **30**, 30-42 (2015).
28. Referencias generales acerca de esta técnica analítica: a) R. Thomas, *Measuring elemental impurities in pharmaceuticals a practical guide*, CRC Press Ed., Boca Raton (FL), 2018. b). C.B. Boss Fredeen, *Concepts, instrumentation and techniques in inductively coupled Plasma Optical Emission spectrometry*, Perkin Elmer Ed., 2004.
29. R. Thomas, *Measuring elemental impurities in pharmaceuticals a practical guide*, CRC Press Ed., Boca Raton (FL), 2018.
30. M.F. Al-Hakkani, Guideline of inductively coupled plasma mass spectrometry “ICP-MS”: Fundamentals, practices, determination of the limits, quality control, and method validation parameters, *SN Appl. Sci.*, **1**, 791 (2019).
31. O. Chahrour, J. Malone, M. Collins, V. Salmon, C. Greenan, A. Bombardier, Z. Ma, N. Dunwoody, Development and validation of an ICP-MS method for the determination of elemental impurities in TP-6076 Active pharmaceutical ingredient (API) according to USP (232)/ (233), *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **145**, 84-90 (2017).
32. P. Pohl, A. Bielawska-Pohl, A. Dzimitrowicz, P. Jamroz, M. Welna, *Trends. Anal. Chem.*, **101**, 43-55 (2018).
33. The international Council for Harmonisation of Technical requirements for Pharmaceutical for Human use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline Quality risk management Q9. [Internet]. Switzerland: The international Council for Harmonisation of Technical requirements for Pharmaceutical for Human use; 2005 [updated 9 November 2005]. URL: <http://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>
34. A. Sharma, S.K. Jain, Elemental impurities in drug product, *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **2**(2), 31-38 (2017).

35. K.B. Hansen, J. Balsells, S. Dreher, Y. Hsiao, M. Kubryk, M. Palucki, N. Rivera, D.D. Steinhuebel, J.D. Armstrong, D. Askin, E.J.J. Grabowski, First generation process for the preparation of the DPP-IV inhibitor Sitagliptin, *Org. Process. Res. Dev.*, **9**, 634-639 (2005).
36. A.A. Desai, Sitagliptin manufacture: A compelling tale of green chemistry, process intensification, and industrial asymmetric catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 1974-1976 (2011).
37. S. Phillips, D. Holdsworth, P. Kauppinen, C. Mac Namara, Palladium impurity removal from active pharmaceutical ingredient process streams. A method for scale up, *Johnson Matthey Technol. Rev.*, **60**(4), 277-286 (2016).
38. G. Reginato, P. Sadler, R.D. Wilkes, Scaling up metal scavenging operations for pharmaceutical pilot plant manufactures, *Org. Process. Res. Dev.*, **15**, 1396-1405 (2011).
39. H.X. Ding, C.A. Leverett, R.E. Jr. Kyne, K.K.C. Liu, S.J. Fink, A.C. Flick, C.J. O'Donnell, Synthetic approaches to the 2013 new drugs, *Bioorg. Med. Chem.*, **23**, 1895-1922 (2015).
40. A.C. Flick, H.X. Ding, C.A. Leverett, R.E. Jr. Kyne, K.K.C. Liu, S.J. Fink, C.J. O'Donnell, Synthetic approaches to the 2014 new drugs, *Bioorg. Med. Chem.*, **24**, 1937-1980 (2016).
41. A.C. Flick, H.X. Ding, C.A. Leverett, R.E. Kyne, Jr., K.K.C. Liu, S.J. Fink, C.J. O'Donnell, Synthetic approaches to new drugs approved during 2015, *J. Med. Chem.*, **60**, 6480-6515 (2017).
42. A.C. Flick, H.X. Ding, C.A. Leverett, S.J. Fink, C.J. O'Donnell, Synthetic approaches to new drugs approved during 2016, *J. Med. Chem.*, **61**, 7004-7031 (2018).
43. A.C. Flick, C.A. Leverett, H.X. Ding, E. McInturff, S.J. Fink, C.J. Helal, C.J. O'Donnell, Synthetic approaches to new drugs approved during 2017, *J. Med. Chem.*, **62**, 7340-7382 (2019).
44. A.C. Flick, C.A. Leverett, H.X. Ding, E. McInturff, S.J. Fink, C.J. Helal, J.C. DeForest, P.D. Morse, S. Mahapatra, C.J. O'Donnell, Synthetic approaches to new drugs approved during 2018, *J. Med. Chem.*, **63**, 10652-10704 (2020).

45. A.O. King, N. Yasuda, Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in the synthesis of pharmaceuticals, *Top. Organomet. Chem.*, **6**, 205-245 (2004). A.J. Burke, C.S. Marques, N. Turner, G.J. Hermann, *Active Pharmaceutical ingredient in Synthesis: Catalytic processes in research and development*, Wiley-VCH Eds., Germany, 2018.
46. C.E. Garret, K. Prasad, The art of meeting Palladium specifications in active pharmaceutical ingredients produced by Pd-catalyzed reactions, *Adv. Synth. Catal.*, **346**, 889-900 (2004).
47. H. Ren, C.A. Strulson, G. Humprey, R. Xiang, G. Li, D.R. Gauthier, K. Maloney, Potassium isopropyl xanthate (PIX): an ultra-efficient palladium scavenger, *Green Chem.*, **19**, 4002-4006 (2017).
48. D. Chouiki, I. Kulai, D.E. Bergbreiter, M. Al-Hashimi, H.S. Bazzi, Functionalized polyisobutylene and liquid/liquid separations as a method for scavenging transition metals for homogeneously catalyzed reactions, *Appl. Sci.*, **9**, 120 (2019).
49. J.C. Ortiz-Lara, A. Balderrábano-López, Importancia de las sales orgánicas en la industria farmacéutica, *Rev. Mex. Cienc. Farm.*, **48**(1), 18-42 (2017).
50. P.P. Mpungose, Z.P. Vundla, G.E.M. Maguire, H.B. Friedrich, The current status of heterogeneous Palladium catalyzed Heck and Suzuki Cross-Coupling reactions, *Molecules*, **23**, 1676 (2018).
51. R.A. Arancon, C.S.K. Lin, C. Vargas, R. Luque, To be or not to be metal-free: trend and advances in coupling chemistries, *Org. Biomol. Chem.*, **12**, 10-35 (2014).
52. X. Guo, S. Alavi, J. Mostaghimi, Analytical performance of the conical torch in axially viewed inductively coupled plasma optical emission spectroscopy, *J. Anal. Atom. Spectrom.*, **34**, 2126-2135 (2019).
53. V. Balaram, Recent advances and trends in inductively coupled plasma-mass spectroscopy and applications. Chromatography online. Special issues. May 01. 2018, 2. 8-13, 38, 2018. URL: <http://www.chromatographyonline.com/recent-advances-and-trends-inductively-coupled-plasma-mass-spectrometry-and-applications>. Consultado Marzo 2022.

54. B. Sauer, Y. Xiao, M. Zoontjes, C. Kroll, Application of X-ray fluorescence spectrometry for screening pharmaceutical products for elemental impurities according to ICH guideline Q3D, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **179**, 113005 (2020).

## CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

J.C. Ortiz-Lara, M.Y. Salvitano-Domínguez, E. Mendez-Campos, P.V. Robles-Salgado, Impurezas elementales en las sustancias activas: una perspectiva general, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **52**(1), 11-58 (2023). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v52n1.102095>